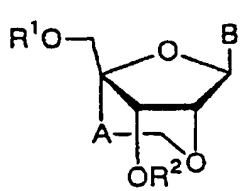




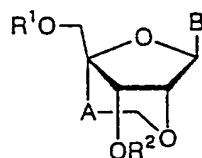
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07H 19/067, 19/10, 19/167, 19/20, 21/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/47599</p> <p>(43) 国際公開日 2000年8月17日(17.08.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00725</p> <p>(22) 国際出願日 2000年2月10日(10.02.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/33863 1999年2月12日(12.02.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 金子正勝(KANEKO, Masakatsu)[JP/JP] 森田浩司(MORITA, Koji)[JP/JP] 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>今西 武(IMANISHI, Takeshi)[JP/JP] 〒631-0045 奈良県奈良市千代ヶ丘2丁目2-18 Nara, (JP)</p> <p>(74) 代理人 大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.) 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: NOVEL NUCLEOSIDES AND OLIGONUCLEOTIDE ANALOGUES</p> <p>(54) 発明の名称 新規ヌクレオシド及びオリゴヌクレオチド類縁体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (1) and salts thereof; and novel oligonucleotide analogues prepared by using the same as the intermediate and exhibiting stable and excellent antisense activities and so on, wherein R¹ and R² are each independently hydrogen, a hydroxyl-protecting group, a phosphoric acid group, or -P(R³)R⁴ (wherein R³ and R⁴ are each independently C₁-C₃ cyanoalkoxy, amino substituted with C₁-C₄ alkyl, or the like); A is C₁-C₄ alkylene; and B is optionally substituted purin-9-yl or 2-oxopyrimidin-1-yl.</p>		

(57)要約

一般式



(1)

[R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、水酸基の保護基、リン酸基、-P(R³)R⁴〔式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって炭素数1乃至5個のシアノアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基等を示す〕を示し、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、Bは置換基を有していてもよいプリン-9-イル又は2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示す。]で表される化合物及びその塩、並びにこれを製造中間体として得られる安定で優れたアンチセンス活性等を有する新規オリゴヌクレオチド類縁体。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LV ラトヴィア	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	MA モロッコ	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MC モナコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MD モルドヴァ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MG マダガスカル	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	共和国	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサオ	マリ	TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML モンゴル	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴリア	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

新規ヌクレオシド及びオリゴヌクレオチド類縁体

5 [技術分野]

本発明は、安定で優れたアンチセンス若しくはアンチジーン活性、又は、特定遺伝子の検出薬（プローブ）若しくは増幅開始の為のプライマーとして優れた活性を有する、新規オリゴヌクレオチド類縁体及びその製造中間体である新規ヌクレオシド類縁体に関する。

10 [背景技術]

優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、かつ、生体内で安定な、オリゴヌクレオチド類縁体は、有用な医薬として期待され、又、DNA又はmRNAとの安定な相補鎖形成能が高いオリゴヌクレオチド類縁体は、特定遺伝子の検出薬又は増幅開始の為のプライマーとして有用である。

- 15 これに対し、天然型オリゴヌクレオチドは、血液中や細胞内に存在する各種ヌクレアーゼにより、速やかに分解されてしまうことが知られている。又、天然型オリゴヌクレオチドは、相補的塩基配列との親和性による制限で、特定遺伝子の検出薬又は増幅開始の為のプライマーとしては、十分な感度を持たない場合もあった。

- これらの欠点を克服すべく、種々の非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体が製造
20 され、それらを医薬又は特定遺伝子の検出薬等として、開発する試みがなされている。すなわち、例えば、オリゴヌクレオチドのホスホジエステル結合内のリン原子と結合する酸素原子を硫黄原子に置換したもの、該酸素原子をメチル基に置換したもの、該酸素原子をホウ素原子に置換したもの、オリゴヌクレオチドの糖部分や塩基部分を化学修飾したもの等が知られている。例えば、ISIS社は、ヒトサイト
25 メガロウイルス性網膜炎の治療薬として、チオエート型オリゴヌクレオチドである ISIS2922 (Vitravene) を開発し、米国で販売している。

しかしながら、上記の非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体における、アンチセンス又はアンチジーン活性の強さ、すなわち、DNA又はmRNAとの安定な相補

鎖形成能や、各種ヌクレアーゼに対する安定性、生体内の各種蛋白質と非特異的に結合することによる副作用の発現等を考慮すると、さらに優れた生体内での安定性を有し、副作用の発現の少なく、かつ、相補鎖形成能の高い非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体が望まれていた。

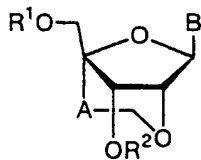
5 [発明の開示]

本発明者等は、優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、生体内で安定で、副作用の発現の少ない非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体につき、永年に亘り、鋭意研究を行なった。その結果、分子内エーテル結合を有するオリゴヌクレオチド類縁体及びヌクレオシド類縁体が、安定で優れたアンチセンス若しくはアンチジーン医薬、特定遺伝子の検出薬（プローブ）又は増幅開始の為のプライマー及びその製造中間体として有用であることを見出し、本発明を完成した。

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明の新規ヌクレオシド類縁体は

一般式（1）



(1)

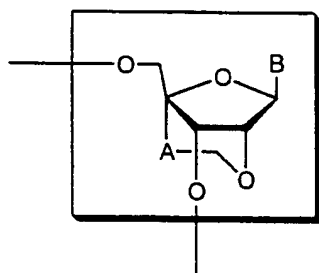
15 [式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、水酸基の保護基、リン酸基、保護されたリン酸基又は－P（R³）R⁴ [式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水酸基、保護された水酸基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、炭素数1乃至5個のシアノアルコキシ基又は炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基を示す] を示し、

Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、

Bは、プリン－9－イル基、2－オキソ－ピリミジン－1－イル基又は下記α群から選択される置換基を有する置換プリン－9－イル基若しくは置換2－オキソ－ピリミジン－1－イル基を示す。] で表わされる化合物及びその塩であり、

本発明のヌクレオチド類縁体は

一般式 (2)



(2)

[式中、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、

Bは、プリン-9-イル基、2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又は下記α群から選択される置換基を有する置換プリン-9-イル基若しくは置換2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示す。]で表わされる構造を1又は2以上有するオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩である。

(α群)

水酸基、

10 保護された水酸基、

炭素数1乃至4個のアルコキシ基、

メルカプト基、

保護されたメルカプト基、

炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、

15 アミノ基、

保護されたアミノ基、

炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基、

炭素数1乃至4個のアルキル基、及び、

ハロゲン原子。

20 上記一般式(1)又は(2)中、Aの「炭素数1乃至4個のアルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基をあげることができ、好適には、メチレン基である。

- 上記一般式(1)又は(2)中、 R^1 及び R^2 の「水酸基の保護基」、並びに R^3 及び R^4 又は α 群の「保護された水酸基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法又は人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し得る保護基のことをいい、そのような保護基としては、例えば、ホルミル、
- 5 アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチル
- 10 ルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフル
- 15 オロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基のような「脂肪族アシル基」；
- ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル
- 20 基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカル
- 25 ボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基のような「芳香族アシル基」；
- テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メト

キシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；

- 5 トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基
- 10 のような「シリル基」；

メトキシメチル、1，1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような「低級アルコキシメチル基」；

- 2-メトキシエトキシメチルのような「低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基」；
- 15

2，2，2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのような「ハロゲン低級アルコキシメチル」；

1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような「低級アルコキシ化エチル基」；

- 20 2，2，2-トリクロロエチルのような「ハロゲン化エチル基」；

ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」；

- 4-メチルベンジル、2，4，6-トリメチルベンジル、3，4，5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、4，4'-ジメトキシトリフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個
- 25

のアリール基で置換されたメチル基」；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；

2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；

ビニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；

ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」をあげることができること、

R^1 及び R^2 の「水酸基の保護基」においては、好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」、「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」、「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「シリル基」であり、さらに、好適には、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンゾイル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基又は *tert*-ブチルジフェニルシリル基であり、

R^3 及び R^4 又は α 群の「保護された水酸基」においては、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに好適には、ベンゾイル基である。

上記一般式(1)中、 R^1 及び R^2 の「保護されたリン酸基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法又は人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し得る保護基のことをいい、そのような保護基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,

3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」;

2-シアノエチル、2-シアノ-1, 1-ジメチルエチルのような「シアノ化低級アルキル基」;

2-メチルジフェニルシリルエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-トリフェニルシリルエチルのような「シリル基で置換されたエチル基」;

2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ジメチルエチルのような「ハロゲン化低級アルキル基」;

エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような「低級アルケニル基」;

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチルのような「シクロアルキル基」;

2-シアノブテニルのような「シアノ化低級アルケニル基」;

ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、インデニルメチル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフ

- チルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシルのような「アラルキル基」；
- 4-クロロベンジル、2-(4-ニトロフェニル)エチル、o-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2,4-ジニトロベンジル、4-クロロ-2-ニトロベンジルのような「ニトロ基、ハロゲン原子でアリアル環が置換されたアラルキル基」；
- フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような「アリアル基」；
- 2-メチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロ-2-ニトロフェニルのような「低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基で置換されたアリアル基」を挙げる事ができ、
- 好適には、「低級アルキル基」、「シアノ基で置換された低級アルキル基」、「アラルキル基」又は「ニトロ基、ハロゲン原子でアリアル環が置換されたアラルキル基」であり、さらに好適には、2-シアノエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基又はベンジル基である。

- 上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ又はtert-ブトキシをあげることができ、好適には、メトキシ又はエトキシ基である。

上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「保護されたメルカプト

基」の保護基としては、例えば、上記水酸基の保護基としてあげたものの他、メチルチオ、エチルチオ、tert-ブチルチオのようなアルキルチオ基、ベンジルチオのようなアリールチオ基等の「ジスルフィドを形成する基」をあげることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに、好適には、ベンゾイル基である。

上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「炭素数1乃至4個のアルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、tert-ブチルチオをあげることができ、好適には、メチルチオ又はエチルチオ基である。

上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「保護されたアミノ基」の保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；

ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル

ル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、

5 4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；

2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；

10 ビニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；

ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジ

15 メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル基」をあげることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに好適には、ベンゾイル基である。

20 上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ(s-ブチル)アミノ、ジ(tert-ブチル)アミノをあげることができ、好適には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはジイソプロピルアミノ基である。

25

上記一般式(1)中、 R^3 及び R^4 の「炭素数1乃至5個のシアノアルコキシ基」

とは、上記「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」にシアノ基が置換した基をいい、
その様な基としては、例えば、例えば、シアノメトキシ、2-シアノエトキシ、3-
シアノプロポキシ、4-シアノブトキシ、3-シアノ-2メチルプロポキシ、又は
1-シアノメチル-1, 1-ジメチルメトキシをあげることができ、好適には、

5 2-シアノエトキシ基である。

上記一般式(1)又は(2)中、 α 群の「炭素数1乃至4個のアルキル基」とし
ては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
s-ブチル、tert-ブチルをあげることができ、好適には、メチル又はエチル基で
ある。

10 上記一般式(1)又は(2)中、 α 群の「ハロゲン原子」としては、例えば、フ
ッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子をあげることができ、好適には、フ
ッ素原子又は塩素原子である。

上記一般式(1)又は(2)中、Bの「プリン-9-イル基」及び「置換プリン
-9-イル基」全体で、好適な基は、6-アミノプリン-9-イル(すなわち、ア
15 デニル)、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノ
プリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護さ
れた2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン
-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、
2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6
20 -ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル(すな
わち、グアニル)、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9
-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9
-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプ
リン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキ
25 シプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル又は6-メルカプトプリ
ン-9-イル基であり、さらに好適には、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、
アデニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル又はグア
ニル基である。

- 上記一般式(1)又は(2)中、Bの「2-オキソ-ピリミジン-1-イル基」及び「置換2-オキソ-ピリミジン-1-イル基」全体で、好適な基は、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル(すなわち、シトシニル)、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル(すなわち、ウラシニル)、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル(すなわち、チミニル)又は4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル(すなわち、5-メチルシトシニル)基であり、さらに好適には、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、チミニル、ウラシニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-5-メチル-ピリミジン-1-イル、又は5-メチルシトシニル基である。
- 15 「ヌクレオシド類縁体」とは、プリン又はピリミジン塩基と糖が結合した「ヌクレオシド」のうち、非天然型のものを言う。
- 「オリゴヌクレオチド類縁体」とは、同一又は異なる上記「ヌクレオシド」がリン酸ジエステル結合で2乃至50個結合した「オリゴヌクレオチド」の非天然型誘導体をいい、そのような類縁体としては、好適には、糖部分が修飾された糖誘導体；
- 20 リン酸ジエステル結合部分がチオエート化されたチオエート誘導体；末端のリン酸部分がエステル化されたエステル体；プリン塩基上のアミノ基がアミド化されたアミド体を挙げることができ、さらに好適には、糖部分が修飾された糖誘導体及びリン酸ジエステル結合部分がチオエート化されたチオエート誘導体を挙げる事が出来る。
- 25 「その塩」とは、本発明の化合物(1)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；

- アンモニウム塩のような無機塩、 ϵ -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。
- 「その薬理上許容される塩」とは、本発明の修飾オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド類縁体は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、 ϵ -オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルーフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスル

ホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、
 5 グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明の化合物（１）及びその塩のうち、好適な化合物としては、

（１） R^1 が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、１乃至３個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された１乃至３個のアリール基で置換されたメチル基、
 10 又は、シリル基である化合物及びその塩、

（２） R^1 が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基である化合物及びその塩、

（３） R^2 が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、１乃至３個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された１乃至３個のアリール基で置換されたメチル基、
 15 シリル基、ホスホロアミダイト基、ホスホニル基、リン酸基又は保護されたリン酸基である化合物及びその塩、

（４） R^2 が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、 $-P(OC_2H_4CN)(NCH(CH_3)_2)$ 、 $-P(OCH_3)(NCH(CH_3)_2)$ 、ホスホニル基、又は、2-クロロフェニル若しくは4-クロロフェニルリン酸基である化合物及びその塩、

（５）Aが、メチレン基である化合物及びその塩、

（６）Bが、6-アミノプリン-9-イル（すなわち、アデニル）、アミノ基が
 25 保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-プロ

モプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル（すなわち、グアニル）、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-
 5 2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル（すなわち、シトシニル）、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-
 10 -5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル（すなわち、ウラシニル）、2-オキソ-4-ヒドロキシ-
 15 -5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミニル）、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル（すなわち、5-メチルシトシニル）基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基である化合物及びその塩、

(7) Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、5-メチルシトシニル、ウラシニル又はチミニル基である化合物及びその塩をあげることができる。

又、上記(1)乃至(2)、(3)乃至(4)又は(6)乃至(7)は、番号が大きくなるに従って、より好適な化合物を示し、一般式(1)において、R¹を(1)乃至(2)から任意に選択し、R²を(3)乃至(4)から任意に選択し、Aを(5)から任意に選択し、Bを(6)乃至(7)から任意に選択し、又、これらを任意に組み合わせ得られた化合物およびその塩も好適であり、特に好適には、下記群が

ら選択される化合物及びその塩である。

(化合物群)

- 2' -O, 4' -C-エチレングアノシン、
 2' -O, 4' -C-エチレンアデノシン、
 5 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン、
 10 2' -O, 4' -C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン、
 2'-O, 4' -C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
 5'-O-ジメトキシトリチル - 2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン -
 3'-O - (2 - シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト
 5'-O-ジメトキシトリチル - 2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン
 15 - 3'-O - (2 - シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト
 2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
 2' -O, 4' -C-エチレン5-メチルウリジン、
 2' -O, 4' -C-エチレンシチジン、
 2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルシチジン、
 20 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルウリジン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルウリジン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、
 25 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチル

シチジン、

2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、

2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-ウリジン-3'-O-(2-シアノ

5 エチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト、

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト、

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト、及び、

10 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト。

本発明の一般式(2)で表される構造を1又は2以上含有するオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩のうち、好適なものとしては、

15 (8) Aが、メチレン基であるオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩、

(9) Bが、6-アミノプリン-9-イル(すなわち、アデニル)、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2,6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル(すなわち、グアニル)、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水

25 酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2,6-ジメトキシプリン-9-イル、2,6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-

4-アミノ-ピリミジン-1-イル (すなわち、シトシニル)、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル (すなわち、ウラシニル)、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル (すなわち、チミニル)、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル (すなわち、5-メチルシトシニル) 基又は
 10 アミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基であるオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩、

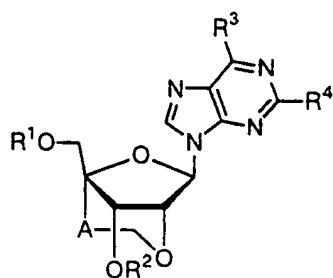
(10) Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、5-メチルシトシニル、ウラシニル又はチミニル基であるオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩をあげることができる。

又、上記(9)乃至(10)は、番号が大きくなるに従って、より好適なオリゴヌクレオチド類縁体を示し、一般式(2)において、Aを(8)から任意に選択し、
 20 Bを(9)乃至(10)から任意に選択し、又、これらを任意に組み合わせて得られたオリゴヌクレオチド類縁体およびその薬理学上許容される塩も好適である。

本発明の上記式(1)の化合物に包含される、具体的な化合物を表1及び表2に例示する。但し、本発明の化合物は、これらに限定されるものではない。

表1及び表2において、Meは、メチル基を示し、Bnは、ベンジル基を示し、
 25 Bzは、ベンゾイル基を示し、PMBは、p-メトキシベンジル基を示し、Trは、トリフェニルメチル基を示し、MMTrは、4-メトキシトリフェニルメチル(モノメトキシトリチル)基を示し、DMTrは、4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチル(ジメトキシトリチル)基を示し、TMTrは、4, 4', 4''-トリメト

キシトリフェニルメチル（トリメトキシトリチル）基を示し、TMSは、トリメチルシリル基を示し、TBDMsは、tert-ブチルジメチルシリル基を示し、TBDSは、tert-ブチルジフェニルシリル基を示し、TIPSは、トリイソプロピルシリル基を示す。



(1')

5 [表 1]

例 示

化合物

番 号	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
10	1-1	CH ₂	H	H	H
	1-2	CH ₂	H	H	NH ₂
	1-3	CH ₂	H	H	OH
	1-4	CH ₂	H	H	OH
15	1-5	CH ₂	H	H	OH
	1-6	CH ₂	H	H	OH
	1-7	CH ₂	H	H	NH ₂
	1-8	CH ₂	H	H	NH ₂
	1-9	CH ₂	H	H	NH ₂
20	1-10	CH ₂	H	H	NH ₂
	1-11	CH ₂	H	H	NH ₂
	1-12	CH ₂	H	H	NH ₂

	1-13	CH ₂	H	H	OMe	H
	1-14	CH ₂	H	H	OMe	OMe
	1-15	CH ₂	H	H	OMe	NH ₂
	1-16	CH ₂	H	H	Cl	H
5	1-17	CH ₂	H	H	Br	H
	1-18	CH ₂	H	H	F	H
	1-19	CH ₂	H	H	Cl	Cl
	1-20	CH ₂	H	H	SH	H
	1-21	CH ₂	Bn	H	NHBz	H
10	1-22	CH ₂	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-23	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	H
	1-24	CH ₂	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-25	CH ₂	PMB	H	NHBz	H
	1-26	CH ₂	PMB	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
15	1-27	CH ₂	PMB	PMB	NHBz	H
	1-28	CH ₂	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-29	CH ₂	Tr	H	NHBz	H
	1-30	CH ₂	MMTr	H	NHBz	H
	1-31	CH ₂	DMTr	H	NHBz	H
20	1-32	CH ₂	TMTr	H	NHBz	H
	1-33	CH ₂	Tr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-34	CH ₂	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-35	CH ₂	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-36	CH ₂	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
25	1-37	CH ₂	TMS	H	NHBz	H
	1-38	CH ₂	TBDMS	H	NHBz	H
	1-39	CH ₂	TBDPS	H	NHBz	H
	1-40	CH ₂	TIPS	H	NHBz	H

	1-41	CH ₂	TMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-42	CH ₂	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-43	CH ₂	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-44	CH ₂	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
5	1-45	(CH ₂) ₂	H	H	H	H
	1-46	(CH ₂) ₂	H	H	H	NH ₂
	1-47	(CH ₂) ₂	H	H	H	OH
	1-48	(CH ₂) ₂	H	H	OH	H
	1-49	(CH ₂) ₂	H	H	OH	NH ₂
10	1-50	(CH ₂) ₂	H	H	OH	OH
	1-51	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	H
	1-52	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	NH ₂
	1-53	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	Cl
	1-54	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	F
15	1-55	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	Br
	1-56	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	OH
	1-57	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	H
	1-58	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	OMe
	1-59	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	NH ₂
20	1-60	(CH ₂) ₂	H	H	Cl	H
	1-61	(CH ₂) ₂	H	H	Br	H
	1-62	(CH ₂) ₂	H	H	F	H
	1-63	(CH ₂) ₂	H	H	Cl	Cl
	1-64	(CH ₂) ₂	H	H	SH	H
25	1-65	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz	H
	1-66	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-67	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz	H
	1-68	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂

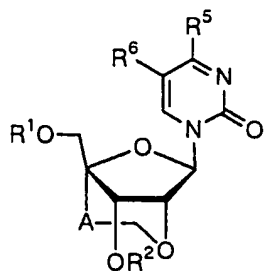
	1-69	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz	H
	1-70	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-71	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz	H
	1-72	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
5	1-73	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz	H
	1-74	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz	H
	1-75	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz	H
	1-76	(CH ₂) ₂	TMTr	H	NHBz	H
	1-77	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
10	1-78	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-79	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-80	(CH ₂) ₂	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-81	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	H
	1-82	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	H
15	1-83	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	H
	1-84	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	H
	1-85	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-86	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-87	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
20	1-88	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-89	(CH ₂) ₃	H	H	H	H
	1-90	(CH ₂) ₃	H	H	H	NH ₂
	1-91	(CH ₂) ₃	H	H	H	OH
	1-92	(CH ₂) ₃	H	H	OH	H
25	1-93	(CH ₂) ₃	H	H	OH	NH ₂
	1-94	(CH ₂) ₃	H	H	OH	OH
	1-95	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	H
	1-96	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	NH ₂

	1-97	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	Cl
	1-98	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	F
	1-99	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	Br
	1-100	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	OH
5	1-101	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	H
	1-102	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	OMe
	1-103	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	NH ₂
	1-104	(CH ₂) ₃	H	H	Cl	H
	1-105	(CH ₂) ₃	H	H	Br	H
10	1-106	(CH ₂) ₃	H	H	F	H
	1-107	(CH ₂) ₃	H	H	Cl	Cl
	1-108	(CH ₂) ₃	H	H	SH	H
	1-109	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	H
	1-110	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
15	1-111	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	H
	1-112	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-113	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	H
	1-114	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-115	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	H
20	1-116	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-117	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	H
	1-118	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	H
	1-119	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	H
	1-120	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz	H
25	1-121	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-122	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-123	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-124	(CH ₂) ₃	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂

	1-125	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	H
	1-126	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	H
	1-127	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	H
	1-128	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	H
5	1-129	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-130	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-131	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-132	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-133	(CH ₂) ₄	H	H	H	H
10	1-134	(CH ₂) ₄	H	H	H	NH ₂
	1-135	(CH ₂) ₄	H	H	H	OH
	1-136	(CH ₂) ₄	H	H	OH	H
	1-137	(CH ₂) ₄	H	H	OH	NH ₂
	1-138	(CH ₂) ₄	H	H	OH	OH
15	1-139	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	H
	1-140	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	NH ₂
	1-141	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	Cl
	1-142	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	F
	1-143	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	Br
20	1-144	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	OH
	1-145	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	H
	1-146	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	OMe
	1-147	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	NH ₂
	1-148	(CH ₂) ₄	H	H	Cl	H
25	1-149	(CH ₂) ₄	H	H	Br	H
	1-150	(CH ₂) ₄	H	H	F	H
	1-151	(CH ₂) ₄	H	H	Cl	Cl
	1-152	(CH ₂) ₄	H	H	SH	H

	1-153	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz	H
	1-154	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-155	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz	H
	1-156	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
5	1-157	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz	H
	1-158	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-159	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz	H
	1-160	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-161	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz	H
10	1-162	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz	H
	1-163	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz	H
	1-164	(CH ₂) ₄	TMTTr	H	NHBz	H
	1-165	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-166	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
15	1-167	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-168	(CH ₂) ₄	TMTTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-169	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz	H
	1-170	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz	H
	1-171	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz	H
20	1-172	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz	H
	1-173	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-174	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-175	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-176	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
25	1-177	CH ₂	H	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-178	CH ₂	H	H	NHBz	H
	1-179	(CH ₂) ₂	H	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
	1-180	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz	H

	1-181	(CH ₂) ₃	H	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-182	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz H
	1-183	(CH ₂) ₄	H	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-184	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz H
5	1-185	CH ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-186	CH ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
	1-187	(CH ₂) ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-188	(CH ₂) ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
	1-189	(CH ₂) ₃	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
10	1-190	(CH ₂) ₃	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
	1-191	(CH ₂) ₄	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-192	(CH ₂) ₄	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
	1-193	CH ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-194	CH ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	NHBz H
15	1-195	(CH ₂) ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-196	(CH ₂) ₂	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	NHBz H
	1-197	(CH ₂) ₃	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-198	(CH ₂) ₃	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	NHBz H
	1-199	(CH ₂) ₄	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
20	1-200	(CH ₂) ₄	DMTr	P (N (iPr) ₂) (OCH ₃)	NHBz H
	1-201	CH ₂	DMTr	P (O) (OH) H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-202	CH ₂	DMTr	P (O) (OH) H	NHBz H
	1-203	(CH ₂) ₂	DMTr	P (O) (OH) H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-204	(CH ₂) ₂	DMTr	P (O) (OH) H	NHBz H
25	1-205	(CH ₂) ₃	DMTr	P (O) (OH) H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-206	(CH ₂) ₃	DMTr	P (O) (OH) H	NHBz H
	1-207	(CH ₂) ₄	DMTr	P (O) (OH) H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
	1-208	(CH ₂) ₄	DMTr	P (O) (OH) H	NHBz H



(1'')

[表 2]

5

例 示

化合物

番 号	A	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁶	
10	2-1	CH ₂	H	H	OH	H
	2-2	CH ₂	H	H	OH	CH ₃
	2-3	CH ₂	H	H	NH ₂	H
	2-4	CH ₂	H	H	NH ₂	CH ₃
	2-5	CH ₂	H	H	NH ₂	F
15	2-6	CH ₂	H	H	Cl	H
	2-7	CH ₂	H	H	OMe	H
	2-8	CH ₂	H	H	SH	H
	2-9	CH ₂	Bn	H	OH	H
	2-10	CH ₂	Bn	Bn	OH	H
20	2-11	CH ₂	PMB	H	OH	H
	2-12	CH ₂	PMB	PMB	OH	H
	2-13	CH ₂	Tr	H	OH	H

	2-14	CH ₂	MMTr	H	OH	H
	2-15	CH ₂	DMTr	H	OH	H
	2-16	CH ₂	TMTr	H	OH	H
	2-17	CH ₂	TMS	H	OH	H
5	2-18	CH ₂	TBDMS	H	OH	H
	2-19	CH ₂	TBDPS	H	OH	H
	2-20	CH ₂	TIPS	H	OH	H
	2-21	CH ₂	Bn	H	OH	CH ₃
	2-22	CH ₂	Bn	Bn	OH	CH ₃
10	2-23	CH ₂	PMB	H	OH	CH ₃
	2-24	CH ₂	PMB	PMB	OH	CH ₃
	2-25	CH ₂	Tr	H	OH	CH ₃
	2-26	CH ₂	MMTr	H	OH	CH ₃
	2-27	CH ₂	DMTr	H	OH	CH ₃
15	2-28	CH ₂	TMTr	H	OH	CH ₃
	2-29	CH ₂	TMS	H	OH	CH ₃
	2-30	CH ₂	TBDMS	H	OH	CH ₃
	2-31	CH ₂	TBDPS	H	OH	CH ₃
	2-32	CH ₂	TIPS	H	OH	CH ₃
20	2-33	CH ₂	Bn	H	NHBz	H
	2-34	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	H
	2-35	CH ₂	PMB	H	NHBz	H
	2-36	CH ₂	PMB	PMB	NHBz	H
	2-37	CH ₂	Tr	H	NHBz	H
25	2-38	CH ₂	MMTr	H	NHBz	H
	2-39	CH ₂	DMTr	H	NHBz	H
	2-40	CH ₂	TMTr	H	NHBz	H
	2-41	CH ₂	TMS	H	NHBz	H

	2-42	CH ₂	TBDMS	H	NHBz	H
	2-43	CH ₂	TBDPS	H	NHBz	H
	2-44	CH ₂	TIPS	H	NHBz	H
	2-45	CH ₂	Bn	H	NHBz	CH ₃
5	2-46	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
	2-47	CH ₂	PMB	H	NHBz	CH ₃
	2-48	CH ₂	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
	2-49	CH ₂	Tr	H	NHBz	CH ₃
	2-50	CH ₂	MMTr	H	NHBz	CH ₃
10	2-51	CH ₂	DMTr	H	NHBz	CH ₃
	2-52	CH ₂	TMTr	H	NHBz	CH ₃
	2-53	CH ₂	TMS	H	NHBz	CH ₃
	2-54	CH ₂	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
	2-55	CH ₂	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
15	2-56	CH ₂	TIPS	H	NHBz	CH ₃
	2-57	(CH ₂) ₂	H	H	OH	H
	2-58	(CH ₂) ₂	H	H	OH	CH ₃
	2-59	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	H
	2-60	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	CH ₃
20	2-61	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	F
	2-62	(CH ₂) ₂	H	H	Cl	H
	2-63	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	H
	2-64	(CH ₂) ₂	H	H	SH	H
	2-65	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH	H
25	2-66	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH	H
	2-67	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH	H
	2-68	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH	H
	2-69	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH	H

	2-70	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH	H
	2-71	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH	H
	2-72	(CH ₂) ₂	TMTr	H	OH	H
	2-73	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH	H
5	2-74	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH	H
	2-75	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH	H
	2-76	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH	H
	2-77	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH	CH ₃
	2-78	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH	CH ₃
10	2-79	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH	CH ₃
	2-80	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH	CH ₃
	2-81	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH	CH ₃
	2-82	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH	CH ₃
	2-83	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH	CH ₃
15	2-84	(CH ₂) ₂	TMTr	H	OH	CH ₃
	2-85	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH	CH ₃
	2-86	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH	CH ₃
	2-87	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH	CH ₃
	2-88	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH	CH ₃
20	2-89	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz	H
	2-90	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz	H
	2-91	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz	H
	2-92	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz	H
	2-93	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz	H
25	2-94	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz	H
	2-95	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz	H
	2-96	(CH ₂) ₂	TMTr	H	NHBz	H
	2-97	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	H

	2-98	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	H
	2-99	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	H
	2-100	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	H
	2-101	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz	CH ₃
5	2-102	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
	2-103	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz	CH ₃
	2-104	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
	2-105	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz	CH ₃
	2-106	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz	CH ₃
10	2-107	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz	CH ₃
	2-108	(CH ₂) ₂	TMTTr	H	NHBz	CH ₃
	2-109	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	CH ₃
	2-110	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
	2-111	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
15	2-112	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	CH ₃
	2-113	(CH ₂) ₃	H	H	OH	H
	2-114	(CH ₂) ₃	H	H	OH	CH ₃
	2-115	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	H
	2-116	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	CH ₃
20	2-117	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	F
	2-118	(CH ₂) ₃	H	H	Cl	H
	2-119	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	H
	2-120	(CH ₂) ₃	H	H	SH	H
	2-121	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	H
25	2-122	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	H
	2-123	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	H
	2-124	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	H
	2-125	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	H

	2-126	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	H
	2-127	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	H
	2-128	(CH ₂) ₃	TMTr	H	OH	H
	2-129	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	H
5	2-130	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	H
	2-131	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	H
	2-132	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	H
	2-133	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	CH ₃
	2-134	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	CH ₃
10	2-135	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	CH ₃
	2-136	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	CH ₃
	2-137	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	CH ₃
	2-138	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	CH ₃
	2-139	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	CH ₃
15	2-140	(CH ₂) ₃	TMTr	H	OH	CH ₃
	2-141	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	CH ₃
	2-142	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	CH ₃
	2-143	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	CH ₃
	2-144	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	CH ₃
20	2-145	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	H
	2-146	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	H
	2-147	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	H
	2-148	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	H
	2-149	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	H
25	2-150	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	H
	2-151	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	H
	2-152	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz	H
	2-153	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	H

	2-154	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	H
	2-155	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	H
	2-156	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	H
	2-157	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	CH ₃
5	2-158	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
	2-159	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	CH ₃
	2-160	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
	2-161	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	CH ₃
	2-162	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	CH ₃
10	2-163	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	CH ₃
	2-164	(CH ₂) ₃	TMTTr	H	NHBz	CH ₃
	2-165	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	CH ₃
	2-166	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
	2-167	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
15	2-168	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	CH ₃
	2-169	(CH ₂) ₄	H	H	OH	H
	2-170	(CH ₂) ₄	H	H	OH	CH ₃
	2-171	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	H
	2-172	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	CH ₃
20	2-173	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	F
	2-174	(CH ₂) ₄	H	H	Cl	H
	2-175	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	H
	2-176	(CH ₂) ₄	H	H	SH	H
	2-177	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH	H
25	2-178	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH	H
	2-179	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH	H
	2-180	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH	H
	2-181	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH	H

	2-182	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH	H
	2-183	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH	H
	2-184	(CH ₂) ₄	TMTr	H	OH	H
	2-185	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH	H
5	2-186	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH	H
	2-187	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH	H
	2-188	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH	H
	2-189	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH	CH ₃
	2-190	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH	CH ₃
10	2-191	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH	CH ₃
	2-192	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH	CH ₃
	2-193	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH	CH ₃
	2-194	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH	CH ₃
	2-195	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH	CH ₃
15	2-196	(CH ₂) ₄	TMTr	H	OH	CH ₃
	2-197	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH	CH ₃
	2-198	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH	CH ₃
	2-199	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH	CH ₃
	2-200	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH	CH ₃
20	2-201	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz	H
	2-202	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz	H
	2-203	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz	H
	2-204	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz	H
	2-205	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz	H
25	2-206	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz	H
	2-207	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz	H
	2-208	(CH ₂) ₄	TMTr	H	NHBz	H
	2-209	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz	H

	2-210	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz	H
	2-211	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz	H
	2-212	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz	H
	2-213	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz	CH ₃
5	2-214	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
	2-215	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz	CH ₃
	2-216	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
	2-217	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz	CH ₃
	2-218	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz	CH ₃
10	2-219	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz	CH ₃
	2-220	(CH ₂) ₄	TMTTr	H	NHBz	CH ₃
	2-221	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz	CH ₃
	2-222	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
	2-223	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
15	2-224	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz	CH ₃
	2-225	CH ₂	H	H	NHBz	H
	2-226	CH ₂	H	H	NHBz	CH ₃
	2-227	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz	H
	2-228	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz	CH ₃
20	2-229	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz	H
	2-230	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz	CH ₃
	2-231	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz	H
	2-232	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz	CH ₃
	2-233	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	H
25	2-234	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	CH ₃
	2-235	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	H
	2-236	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	CH ₃
	2-237	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	H

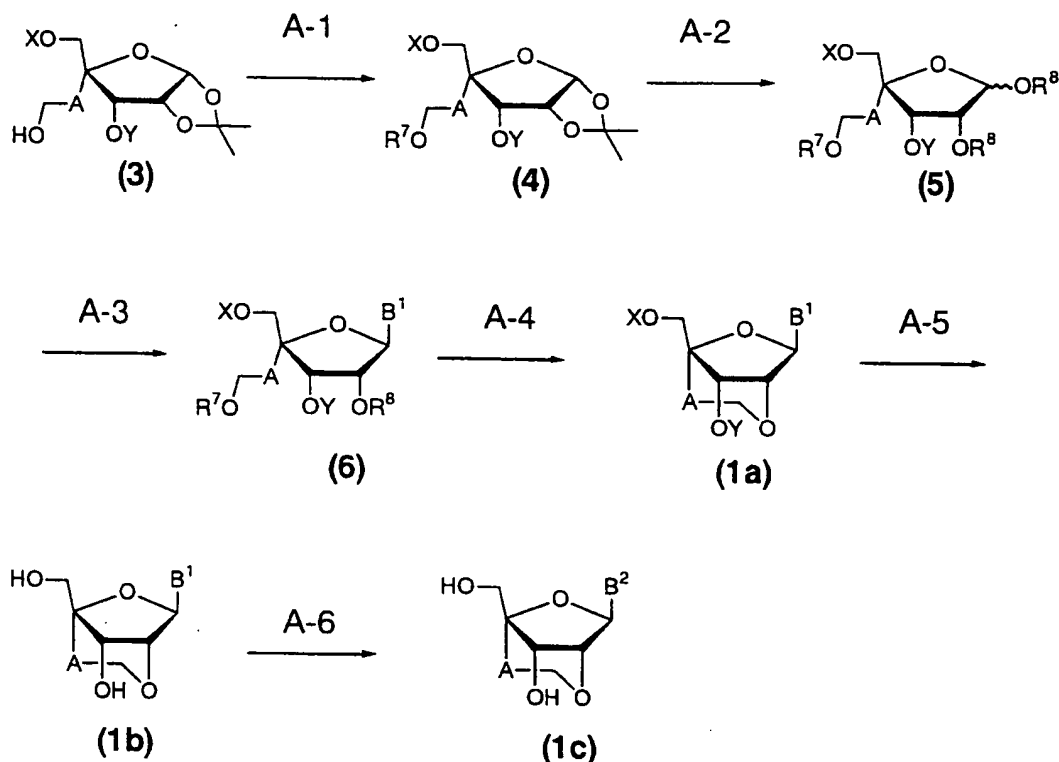
	2-238	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	CH ₃
	2-239	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	H
	2-240	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	CH ₃
	2-241	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	H
5	2-242	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	CH ₃
	2-243	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	H
	2-244	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	CH ₃
	2-245	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	H
	2-246	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	CH ₃
10	2-247	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	H
	2-248	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	CH ₃
	2-249	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
	2-250	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
	2-251	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
15	2-252	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃
	2-253	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
	2-254	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
	2-255	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
	2-256	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃
20	2-257	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
	2-258	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
	2-259	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
	2-260	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃
	2-261	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
25	2-262	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
	2-263	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
	2-264	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃

上記表 1 乃至 2 中、好適な化合物は、(1-5)、(1-7)、(1-23)、(1-24)、(1-31)、(1-35)、(1-39)、(1-43)、(1-49)、(1-51)、(1-67)、(1-68)、(1-75)、(1-79)、(1-83)、(1-87)、(1-93)、(1-95)、(1-111)、(1-112)、(1-119)、(1-123)、(1-127)、(1-131)、(1-137)、(1-139)、(1-155)、(1-156)、(1-163)、(1-167)、(1-171)、(1-175)、(1-177)、(1-178)、(1-185)、(1-186)、(1-193)、(1-194)、(1-201)、(1-202)、(2-1)、(2-2)、(2-3)、(2-4)、(2-10)、(2-15)、(2-19)、(2-22)、(2-27)、(2-31)、(2-34)、(2-39)、(2-43)、(2-46)、(2-51)、(2-55)、(2-57)、(2-58)、(2-59)、(2-60)、(2-66)、(2-71)、(2-75)、(2-78)、(2-83)、(2-87)、(2-90)、(2-95)、(2-99)、(2-102)、(2-107)、(2-111)、(2-113)、(2-114)、(2-115)、(2-116)、(2-122)、(2-127)、(2-131)、(2-134)、(2-139)、(2-143)、(2-146)、(2-151)、(2-155)、(2-158)、(2-163)、(2-167)、(2-169)、(2-170)、(2-171)、(2-172)、(2-178)、(2-183)、(2-187)、(2-190)、(2-195)、(2-199)、(2-202)、(2-207)、(2-211)、(2-214)、(2-219)、(2-223)、(2-225)、(2-226)、(2-233)、(2-234)、(2-235) 又は (2-236) であり、さらに好適には、
 2'-O,4'-C-エチレングアノシン (1-5)、
 2'-O,4'-C-エチレンアデノシン (1-7)、
 3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン
 (1-23)、
 3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン (1-24)、
 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシ

- ン (1-31)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノ
シン (1-35)、
2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン (1-177)、
5 2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン (1-178)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン
-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (1
-185)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-
10 3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (1-
186)、
2'-O,4'-C-エチレンウリジン (2-1)、
2'-O,4'-C-エチレン5-メチルウリジン (2-2)、
2'-O,4'-C-エチレンシチジン (2-3)、
15 2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルシチジン (2-4)、
3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレンウリジン (2-10)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレンウリジン (2-15)、
3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン (2-22)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン (2-2
20 7)、
3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2
-34)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン
(2-39)、
25 3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシ
チジン (2-46)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチ
ルシチジン (2-51)、

- 2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2-225)、
2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (2-226)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-ウリジン-3'-O-(2-シアノ
エチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (2-233)、
5 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2
-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (2-234)、
5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-
O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (2-2
35)、又は、
10 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチル
シチジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダ
イト (2-236) である。

本発明の化合物 (1) は、以下に述べるA法により、製造することができる。

A法

- A法中、Xは、保護基を示し、Yは、保護基を示し、Aは、前述と同意義を示し、B¹は、プリン-9-イル基、前述のR³及びR⁴から選択される置換プリン-9-イル基又は2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示すが、「保護されていてもよいアミノ基」のうち、無保護のアミノ基は除かれ、B²は、プリン-9-イル基、前述のR³及びR⁴から選択される置換プリン-9-イル基又は2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示すが、「保護されていてもよいアミノ基」のうち、保護されたアミノ基は除かれ、R⁷は、脱離基を形成する基である。R⁸は、炭素数1乃至4個の脂肪族アシル基である。

Xの保護基は、前述のR¹における「水酸基の保護基」と同一のものである。

- 10 Yの保護基は、前述のR²における「水酸基の保護基」と同一のものである。

R⁷の「脱離基を形成する基」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルのような低級アルキルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニルのような、ハロゲン置換低級アルキルスルホニル基、p-トルエンスルホニルのようなアリールスルホニル基をあげることができ、好適には、メタンスルホニル基又はp

ートルエンスルホニル基である。

R⁸の「炭素数2乃至4個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチルプロピオニル、ブチリル基等をあげることができ、好適には、アセチル基である。

以下、A法の各工程について、詳しく説明する。

5 (A-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、後述するB乃至D法により製造することができる化合物(3)に、脱離基導入試薬を反応して、化合物(4)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、
15 N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；スルホランのようなスルホキシド類；ピリジン類をあげることができるが、好適には、ピリジンである。

使用される塩基触媒としては、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような塩基である。

25 使用される脱離基導入試薬としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルブロミドのようなアルキルスルホニルハライド類；p-トルエンスルホニルクロリドのようなアリールスルホニルハライド類をあげることができ、好適には、メタンスルホニルクロリド及びp-トルエンスルホニルクロリドである。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、脱離基導入試薬、塩基触媒により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、脱離基導入試薬、塩基触媒、反応温度により異なるが、通常、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(4)は、例えば、反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

10 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-2工程)

本工程は、溶剤中、酸触媒の存在下、A-1工程で製造される化合物(4)に、酸無水物を反応し、化合物(5)を製造する工程である。

15 使用される溶剤としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸のような有機酸等をあげることができるが、好適には、酢酸である。

20 使用される酸触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸をあげることができるが、好適には、硫酸（特に、濃硫酸）である。

使用される酸無水物としては、例えば、無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪酸カルボン酸の無水物をあげることができるが、好適には、無水酢酸である。

25 反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、酸無水物により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、酸無水物、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(5)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-3工程)

本工程は、不活性溶剤中、酸触媒の存在下、A-2工程で製造される化合物(5)に、文献(H. Vorbruggen, K. Krolikiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981))に従って調製した、所望の置換基を有していてもよいプリン又はピリミジンに対応するトリメチルシリル化体を反応して、化合物(6)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；硫化炭素等をあげることができるが、好適には、1,2-ジクロロエタンである。

使用される酸触媒としては、例えば、 AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルのようなルイス酸触媒等をあげることができ、好適には、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルである。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、 0°C から 100°C であり、好適には、 50°C 乃至 80°C である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至8時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(6)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-4 工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、A-3 工程で製造される化合物 (6) を環化して、本発明の化合物 (1 a) を製造する工程である。

使用される溶剤としては、水；ピリジン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；あるいはそれらの混合溶剤であり、好適には、水及びピリジンの混合溶剤である。

使用される塩基触媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；アンモニア水等をあげることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物（特に、水酸化ナトリウム）である。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10℃乃至30℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、1分乃至5時間であり、好適には、1分乃至30分である。

反応終了後、本反応の目的化合物(1 a)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-5 工程)

本工程は、不活性溶剤中、A-4 工程で得られる化合物 (1 a) に、脱保護試薬を反応して、化合物 (1 b) を製造する工程である。

脱保護の方法は、保護基の種類によって異なるが、他の副反応を生じない方法で

あれば、特に限定はなく、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、1999 年、A Wiley-Interscience Publication 発行)に記載の方法によって、行うことができる。

特に、保護基が、(1)「脂肪族アシル基又は芳香族アシル基」、(2)「1乃至3個
5 のアリール基で置換されたメチル基」又は「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ
ゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメ
チル基」、(3)「シリル基」の場合には、以下の方法により行うことができる。

(1) 脂肪族アシル基及び芳香族アシル基の場合は、通常、不活性溶剤中、塩基を
10 反応して行う。

使用される溶剤は、水と混合しやすく、反応を阻害せず、出発物質をある程度以
上溶解するものであれば、特に限定はなく、例えば含水のまたは無水の、ジメチル
ホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロ
ロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素ようなハロゲン化炭化水素類；
15 テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類が挙げら
れ、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム
のようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ
金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属
20 アルコキシド；アンモニア水、アンモニア/メタノール溶液のようなアンモニア溶
液をあげることができる。

反応温度は、0℃乃至60℃であり、好適には、20乃至40℃である。

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(1b)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と
25 酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層
を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は必要ならば常法、例えば、再結晶またはシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー等によって更に精製できる。

(2) 保護基が「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」の場合には、不活性溶剤中、還元剤を用いて行う。

- 5 使用される溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；酢酸のような有機酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。
- 10 。

使用される還元剤としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

- 15 圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度は、0℃乃至60℃であり、好適には、20乃至40℃である。

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

- 反応終了後、本反応の目的化合物(1b)は、例えば、反応混合物から、還元剤を除去し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物
- 20 を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

- 「3個のアリール基で置換されたメチル基」、すなわち、トリチル基の場合は酸を用いて行うこともできる。
- 25 。

その場合に、使用する溶剤としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；メ

タノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸のような有機酸類をあげることができ、好適には、有機酸（特に、酢酸）又はアルコール類（特に、tert-ブタノール）である。

使用する酸としては、好適には、酢酸又はトリフルオロ酢酸である。

反応温度は、0℃乃至60℃であり、好適には、20乃至40℃である。

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

- 10 反応終了後、本反応の目的化合物(1b)は、例えば、反応混合物を中和し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

- 15 (3) 保護基が、「シリル基」の場合は、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸又は塩酸のような無機酸で処理することにより除去できる。

- 20 尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

- 25 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；水；酢酸のような有機酸及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には、20乃至70℃である。

反応時間は、5分乃至48時間であり、好適には、1乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(1 b)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば、再結晶またはシリカゲルカラムクロマト
5 グラフィー等によって更に精製できる。

(A-6 工程)

本工程は、不活性溶剤中、A-5 工程で得られる化合物 (1 b) に、脱保護試薬を反応して、本発明の化合物 (1 c) を製造する工程である。

脱保護の方法は、保護基の種類によって異なるが、他の副反応を生じない方法であれば、特に限定はなく、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene 著、1981 年、A Wiley-Interscience Publication 発行) に記載の方法によって、行うことができる。

特に、保護基が、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基の場合には、以下の方法により行うことができる。

15 すなわち、保護基が脂肪族アシル基及び芳香族アシル基の場合は、通常、不活性溶剤中、塩基を反応して行う。

使用される溶剤は、水と混合しやすく、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば、特に限定はなく、例えば含水のまたは無水の、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類をあげることができ、好適には、アルコール類であり、更に好適には、メタノールである。

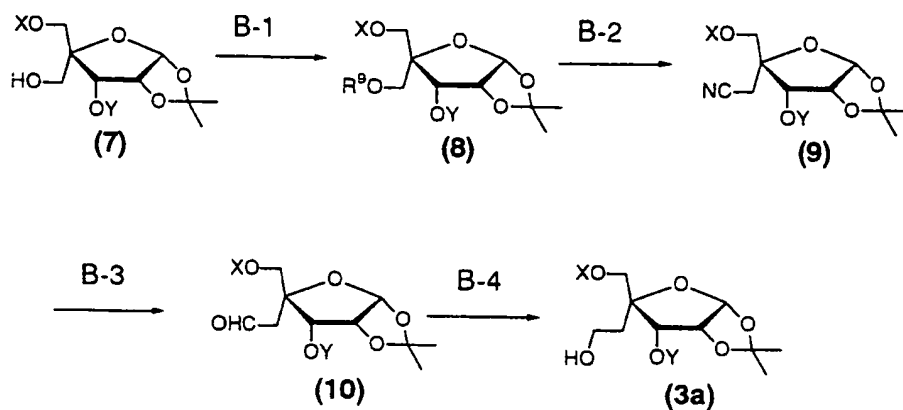
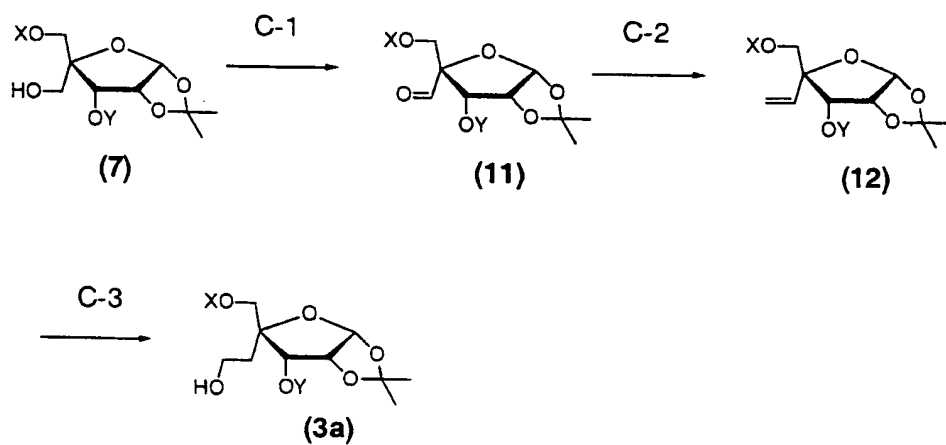
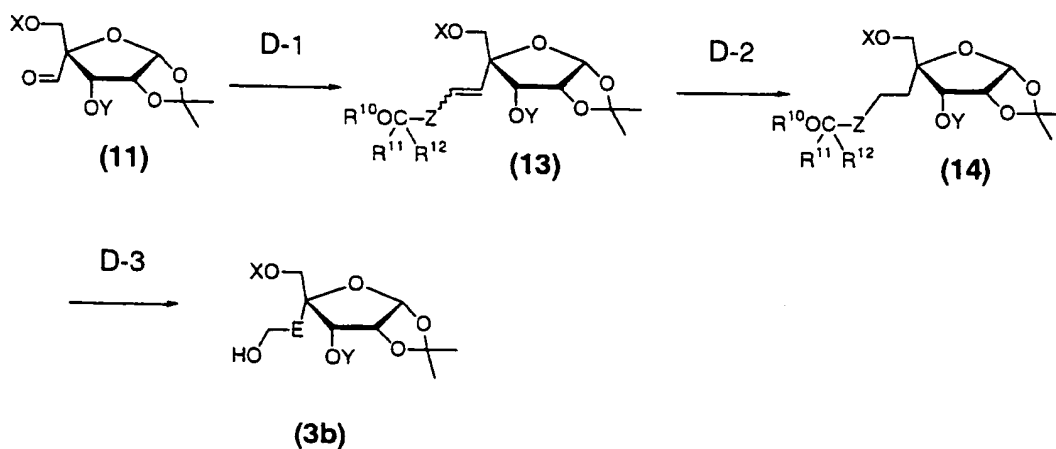
25 使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；アンモニアをあげることができ、好適には、アンモニアである。

反応温度は、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、10乃至15時間である。反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

- 5 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

前述した中間体(3)は、以下に述べるB乃至D法により、製造することができる。

B法C法D法

B乃至D法中、X及びYは、前述と同意義を示し、 R^9 は、脱離基を形成する基を示し、Eは、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレン基を示し、Zは、単結

合、メチレン又はエチレン基を示す。

R^9 の脱離基を形成する基としては、前述の R^7 にあげられるものと同様のものがあげられ、好適には、トリフルオロメタンスルホニル基である。

R^{11} 及び R^{12} は、同一であって水素原子を示すか、一緒になって酸素原子を示す。

- 5 R^{10} は、 R^{11} 及び R^{12} が一緒になって酸素原子を示す場合には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチルのような炭素数1乃至4個のアルキル基であり、好適には、メチル基であり、 R^{11} 及び R^{12} が同一であって水素原子の場合には、ベンジル基のようなアラルキル基；メトキシメチル基のようなアルコキシアルキル基；ベンジロキシメチル基のような
- 10 ベンジロキシメチル基又はベンジロキシメチル基のようなアラルキロキシメチル基；メトキシエトキシメチル基のようなアルコキシアルコキシアルキル基；トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなシリル基をあげることができる。

- 15 B法又はC法で使用される原料化合物である化合物(7)は、以下の方法で、製造することができる。

- すなわち、市販の1,2,5,6-ジイソプロピリデンD-グルコースを出発原料とし、文献(R.D.Youssefyeh, J.P.H.Verheyden, J.G.Moffatt. J.Org.Chem., 44, 1301-1309 (1979))の方法に準じて、化合物(6)の「X」の部分が水素原子に相当する化合物
- 20 を製造し、次いで、文献(T.Waga, T.Nishizaki, I.Miyakawa, H.Ohrui, H.Meguro, Biosci. Biotechnol. Biochem., 57, 1433-1438 (1993)) (X=Bnの場合)の方法に準じて、化合物(6)を製造することができる。

以下、B乃至D法の各工程につき、詳しく説明する。

(B法)

- 25 (B-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、前述の方法で製造される化合物(7)に、脱離基導入試薬を反応して、化合物(8)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミ

ドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

- 5 使用される塩基触媒としては、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような塩基である。

使用される脱離基導入試薬としては、好適には、塩化トリフルオロメタンスルホン酸又は無水トリフルオロメタンスルホン酸である。

- 10 反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、-100℃乃至-50℃であり、好適には、-100℃乃至-70℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、30分乃至3時間である。

- 15 反応終了後、本反応の目的化合物(8)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-2工程)

- 20 本工程は、不活性溶剤中、B-1工程で製造される化合物(8)に、シアノ化試薬を反応して、化合物(9)を製造する工程である。

- 25 使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリル；ジメチルスルホキシド等をあげることができるが、好適には、アミド類（ジメチルホルムアミド）である。

使用されるシアノ化試薬としては、例えば、KCN, NaCN、シアニ化トリメチルシラン等をあげることができるが、好適には、NaCNである。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、シアノ化試薬により異なるが、通常、

0℃乃至100℃であり、30℃乃至70℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、シアノ化試薬、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(9)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-3工程)

10 本工程は、不活性溶剤中、B-2工程で製造される化合物(9)に、還元剤を反応して、化合物(10)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類等をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

20 使用される還元剤としては、ジイソブチルアルミニウム水素、トリエトキシアルミニウム水素等をあげることができるが、好適には、ジイソブチルアルミニウムハイドライドである。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、-100℃乃至-50℃であり、好適には、-90℃乃至-70℃である。

25 反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(10)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層

を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-4工程)

- 5 本工程は、不活性溶剤中、B-3工程で製造される化合物(10)に、還元剤を反応して、A法の原料化合物の一つである化合物(3a)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸等をあげることができるが、好適には、アルコール類（特に、エタノール）である。

- 10 使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；ボラン等
- 15 等をあげることができるが、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

- 20 反応終了後、本反応の目的化合物(3a)は、例えば、還元剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

- 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。
- 25

(C法)

(C-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、前述の方法で製造される化合物(7)に、酸化剤を反

応して、化合物(11)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

使用される酸化剤としては、スワン(Swern)酸化用試薬、デスマーチン(Dess-Martin)酸化用試薬、ピリジン塩酸塩・三酸化クロム錯体（ピリジニウムクロクロメート、ピリジニウムジクロメート）のような三酸化クロム錯体等をあげることができるが、好適な試薬としては、スワン酸化用試薬（すなわち、ジメチルスルホキシド・オキザリルクロリド）である。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸化剤により異なるが、通常、 -100°C 乃至 -50°C であり、好適には、 -100 乃至 -70°C である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸化剤、反応温度によって異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(11)は、例えば、酸化剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-2工程)

本工程は、不活性溶剤中、C-1工程で製造される化合物(11)に、増炭素試

薬を反応して、化合物(12)を製造する工程である。

- 使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

- 使用される試薬としては、ウィッティヒ(Wittig)試薬、ホーナー・エモンズ(Horner-Emmons)試薬、ピターソン(Peterson)反応試薬、 $\text{TiCl}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2\text{-Zn}$ 系反応剤、ターベ(Tebbe)試薬等をあげることができるが、好適には、ウィッティヒ試薬、ホーナー・エモンズ試薬及びターベ試薬である。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、増炭素試薬により異なるが、通常、 -20°C 乃至 20°C であり、好適には、 0°C である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、増炭素試薬、反応温度によって異なるが、30分乃至12時間、好適には、1乃至5時間である。

- 反応終了後、本反応の目的化合物(12)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

25

(C-3工程)

本工程は、不活性溶剤中、C-2工程で製造される化合物(12)のオレフィンの末端炭素に選択的に水酸基を導入して、化合物(3a)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類をあげることができるが、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

使用される反応試薬としては、ボラン、ジシアミルボラン、セキシルボラン、9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)等をあげることができるが、好適には、9-BBNである。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬により異なるが、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、6乃至48時間であり、好適には、12乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(3a)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(D法)

(D-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、C-1工程で製造される化合物(11)に、増炭素試薬を反応して、化合物(13)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭

化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類をあげることができるが、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）等をあげることができるが、さらに好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

- 10 使用される増炭素試薬としては、ウィッティヒ(Wittig)試薬、ホーナー・エモンズ(Horner-Emmons)試薬等をあげることができる。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬により異なるが、通常、 -20°C 乃至 40°C であり、好適には、 0 乃至 20°C である。

- 15 反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、試薬、反応温度によって異なるが、 30 分乃至 12 時間、好適には、 1 乃至 5 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(13)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

- 20 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(D-2工程)

本工程は、不活性溶剤中、D-1工程で製造される化合物(13)に、還元剤を反応して、化合物(14)を製造する工程である。

- 25 本工程は、A-5工程の(2)に準じて実施することができる。但し、 R^{10} が、置換基を有していてもよいベンジル基で、かつ、 R^{11} 及び R^{12} が水素原子である場合には、この工程により、化合物(3b)を直接製造することができる。

(D-3工程)

本工程は、不活性溶剤中、D-2工程で製造される化合物(14)に、還元剤を

反応させて、A法の原料化合物の一つである化合物(3b)を製造する工程である。

(a) R^{11} と R^{12} とが一緒になって酸素原子である場合

使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミ
5 ルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサ
ノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸等をあげることができるが、
好適には、アルコール類（特に、エタノール）である。

使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ
素アルカリ金属；水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドア
10 ルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；ボラン等をあげることができるが、
好適には、ボランあるいは水素化アルミニウムリチウムである。

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、通常、0℃
乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、
15 通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(3b)は、例えば、還元剤を分解し、反応混合
物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化
合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去するこ
とで得られる。

20 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー等によって更に精製できる。

(b) R^{11} と R^{12} とが水素の場合で R^{10} がベンジル基以外の場合

R^{10} がシリル基の場合には、A-5工程の(3)の方法に準じて実施することが
できる。

25 R^{10} がベンジル基のようなアラルキル基；メトキシメチル基のようなアルコキシ
アルキル基；ベンジルオキシメチル基のようなベンジルオキシメチル基又はベンジ
ルオキシメチル基のようなアラルキルオキシメチル基；メトキシエトキシメチル基
のようなアルコキシアルコキシアルキル基等の場合には、酸触媒を用い、その場合

に使用される酸触媒としては p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸のような有機酸、 BF_3 、 AlCl_3 のようなルイス酸をあげることが出来る。

使用される溶剤としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；硫化炭素等をあげることが出来る。

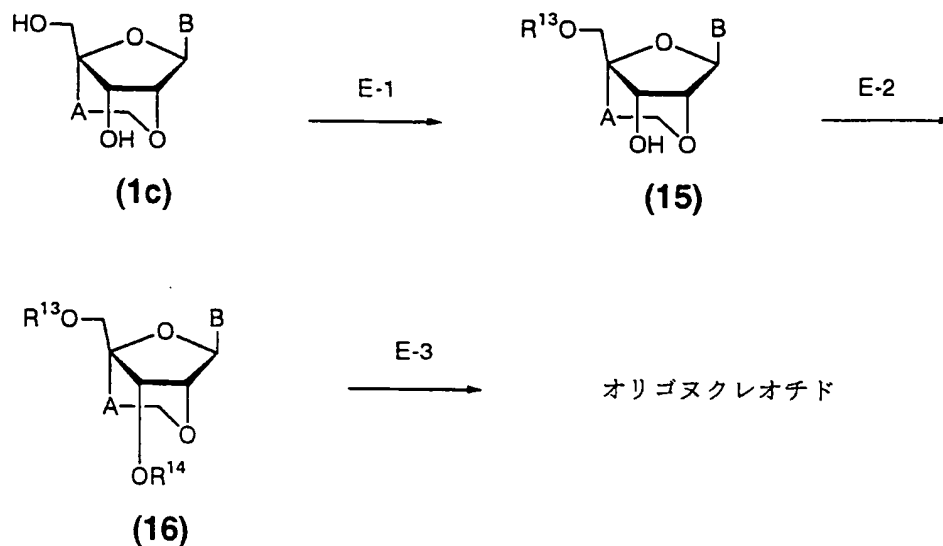
- 10 反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、 0°C 乃至 50°C であり、好適には、 10 乃至 40°C である。

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、 10 分乃至 12 時間であり、好適には、 30 分乃至 5 時間である。

- 15 反応終了後、本反応の目的化合物(3 b)は、例えば、反応混合物を中和し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

- 20 本発明の化合物(1)を用い、以下に述べるE法により、修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体を製造することができる。

E法

E法中、Aは、前述と同意義を示し、 R^{13} は、水酸基の保護基（特に、メトキシ基で置換されていてもよいトリチル基）を示し、 R^{14} は、ホスホニル基、後述するモノ置換ークロロ（アルコキシ）ホスフィン類又はジ置換ーアルコキシホスフィン類を反応することにより形成される基を示す。

5 (E法)

(E-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、A法で製造される化合物（1c）に、保護化試薬を反応して、化合物（15）を製造する工程である。

- 使用される溶剤としては、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチ
- 10
- 15

ルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類;ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類;トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の脂肪族三級アミン類;ピリジン、ピコリンのような芳香族アミンなどがあげられ、さらに好適には、
5 ハロゲン化炭化水素類 (特にメチレンクロリド)、芳香族アミン (特にピリジン) である。

使用される保護化試薬としては、5' 位のみを選択的に保護でき、酸性、中性の条件下、除去できるものであれば、特に制限はないが、好適には、トリチルクロリド、モノメトキシトリチルクロリド、ジメトキシトリチルクロリドのようなトリアリールメチルハライド類である。
10

保護化試薬としてトリアリールメチルハライド類を用いる場合には、通常、塩基を用いる。

その場合において、使用される塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジン等の複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の脂肪族三級アミン類があげられ、好適には、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、
15 ピロリジノピリジンである。

溶剤として、液状の塩基を用いる場合には、該塩基自体が脱酸剤として働くので、改めて塩基を加える必要はない。

反応温度は、使用される原料、試薬、溶剤などにより通常 0 乃至 150℃であり、
20 好適には 20 乃至 100℃である。また、反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常 1 乃至 100 時間であり、好適には、2 乃至 24 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(15)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層
25 を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(E-2 工程)

本工程は、不活性溶剤中、E-1工程で製造される化合物(15)に、アミダイト化に通常用いるモノ置換ークロロ(アルコキシ)ホスフィン類又はジ置換ーアルコキシホスフィン類を反応して、化合物(16)を製造する工程である。

5 使用される溶剤としては、反応に影響を与えないものであれば、特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

10 使用されるモノ置換ークロロ(アルコキシ)ホスフィン類としては、例えば、クロロ(モルホリノ)メトキシホスフィン、クロロ(モルホリノ)シアノエトキシホスフィン、クロロ(ジメチルアミノ)メトキシホスフィン、クロロ(ジメチルアミノ)シアノエトキシホスフィン、クロロ(ジイソプロピルアミノ)メトキシホスフィン、クロロ(ジイソプロピルアミノ)シアノエトキシホスフィンのようなホスフィン類があげられ、好適には、クロロ(モルホリノ)メトキシホスフィン、クロロ(モルホリノ)シアノエトキシホスフィン、クロロ(ジイソプロピルアミノ)メトキシホスフィン、クロロ(ジイソプロピルアミノ)シアノエトキシホスフィンである。

20 モノ置換ークロロ(アルコキシ)ホスフィン類を用いる場合には、脱酸剤が使用され、その場合に、使用される脱酸剤としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンのような脂肪族アミン類があげられるが、好適には、脂肪族アミン類(特にジイソプロピルアミン)である。

25 使用されるジ置換ーアルコキシホスフィン類としては、例えば、ビス(ジイソプロピルアミノ)シアノエトキシホスフィン、ビス(ジエチルアミノ)メタンスルホニルエトキシホスフィン、ビス(ジイソプロピルアミノ)(2,2,2-トリクロロエトキシ)ホスフィン、ビス(ジイソプロピルアミノ)(4-クロロフェニルメトキシ)ホスフィンのようなホスフィン類をあげることができ、好適には、ビス(ジイソプロピルアミノ)シアノエトキシホスフィンである。

ジ置換ーアルコキシホスフィン類を用いる場合には、酸が使用され、その場合に、

使用される酸としては、好適には、テトラゾール、酢酸又はp-トルエンスルホン酸である。

反応温度は、特に限定はないが、通常0乃至80℃であり、好適には、室温である。

- 5 反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分乃至30時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物(16)は、目的化合物は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

- 15 又は、本工程は、不活性溶剤中（好適には、メチレンクロリドのようなハロゲン化炭化水素類）、E-1で製造される化合物（15）に、トリスー（1，2，4-トリアゾリル）ホスファイトを反応した後、水を加えて、H-ホスホネート化して、化合物（16）を製造する工程である。

反応温度は、特に限定はないが、通常-20乃至100℃であり、好適には、10乃至40℃である。

- 20 反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分から30時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分である

反応終了後、本反応の目的化合物(16)は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(E-3工程)

本工程は、少なくとも1つ以上のE-2で製造される化合物(16)、及び、所望のヌクレオチド配列のオリゴヌクレオチド類縁体を製造するのに必要な市販のホスホロアミダイト試薬等を使用して、通常の方法により、DNA自動合成機上、目的のオリゴヌクレオチド類縁体を製造する工程である。

- 5 所望のヌクレオチド配列を持つオリゴヌクレオチド類縁体は、DNA合成機、例えばパーキンエルマー社のホスホロアミダイト法によるモデル392などを用いて文献(Nucleic Acids Research, 12, 4539(1984))記載の方法に準じて合成することが出来る。

- 又、所望により、チオエート化する場合は、硫黄のほかテトラエチルチウラムジスルフィド(TE TD、アプライドバイオシステムズ社)、Beaucage試薬(ミリポア社)等の3価のリン酸に反応してチオエートを形成する試薬を用い、文献(Tetrahedron Letters, 32, 3005(1991)、J. Am. Chem. Soc., 112, 1253(1990))記載の方法に準じてチオエート誘導体を得る事が出来る。

- 15 得られる粗製のオリゴヌクレオチド類縁体は、オリゴパック(逆相クロマトカラム)を使用して、精製し、精製物の純度をHPLCで分析することにより確認することができる。

得られるオリゴヌクレオチド類縁体の鎖長は、ヌクレオシド単位として、通常、2乃至50個であり、好適には、10乃至30個である。

- 20 得られたオリゴヌクレオチド類縁体の相補鎖形成能及びヌクレアーゼ酵素耐性は、以下の方法に従い、調べることができる。

(試験方法1)

- 25 得られた種々のオリゴヌクレオチド類縁体と、相補的な配列を有する天然のDNAあるいはRNAからなるオリゴヌクレオチドとをアニーリング処理し、融解温度(T_m値)を測定することにより、本発明のオリゴヌクレオチド類縁体の相補DNAおよびRNAに対するハイブリッド形成能を調べる。

リン酸ナトリウム緩衝液オリゴヌクレオチド類縁体と天然型相補オリゴヌクレオチドを同量加えたサンプル溶液を、沸騰水中に浴し、時間をかけてゆっくり室温まで冷却する(アニーリング)。分光光度計(例えば、島津 UV-2100PC)のセル室内

で、サンプル溶液を20℃から90℃まで温度を少しずつ上昇させ、260nmにおける紫外線吸収を測定する。

(試験方法2)ヌクレアーゼ酵素耐性の測定

オリゴヌクレオチドを緩衝液中にて、ヌクレアーゼを加えて加温する。ヌクレアーゼとしては、蛇毒ホスホジエステラーゼ、エンドヌクレアーゼP1、エンドヌクレアーゼS1等が用いられる。緩衝液としては、酵素に適する緩衝液であれば制限はないが、蛇毒ホスホジエステラーゼの場合トリス-塩酸緩衝液、エンドヌクレアーゼP1の場合酢酸ナトリウムバッファー等が使用される。また必要に応じて緩衝液に金属イオンを加える。金属イオンとしては、蛇毒ホスホジエステラーゼの場合Mg²⁺、エンドヌクレアーゼの場合Zn²⁺等が用いられる。反応温度は0～100℃が好適であり、さらに30～50℃が好適である。

一定時間後、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を加え、100℃で2分間加熱することにより、反応を停止させる。

オリゴヌクレオチドの残量の定量には、オリゴヌクレオチドをラジオアイソトープ等で標識し切断反応生成物をイメージアナライザー等で定量する方法、切断反応生成物を逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で定量する方法、切断反応生成物を色素(エチジウムブロマイド等)で染色し、コンピューターを用いた画像処理により定量する方法などが用いられる。

本発明の一般式(2)で表される構造を1又は2以上含有するオリゴヌクレオチド類縁体の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を示し、これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、

- 滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げる它可以る。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げる它可以る。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシ基メチルセルロース、カルボキシ基メチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシ基メチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシ基メチルスターチ、カルボキシ基メチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げる它可以る。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げる它可以る。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げる它可以る。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。
- 20 その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として、0.01mg/kg 体重（好ましくは、0.1mg/kg 体重）、上限として、1000mg/kg 体重（好ましくは、100mg/kg 体重）を、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として、0.001mg/kg 体重（好ましくは、0.01mg/kg 体重）、上限として、100mg/kg 体重（好ましくは、10mg/kg 体重）を1日当たり1乃至数回
- 25 症状に応じて投与することが望ましい。

以下、実施例、参考例及び試験例をあげて、本発明をさらに詳しく説明する。

[実施例]

(実施例1)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン

(例示化合物番号 2-34)

参考例 11 で得られた化合物 (6.80 g、8.86 mmol) を、ピリジン (136 ml) に溶解し、0℃に冷却後、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (68 ml) を
5 加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に 20% 酢酸水を滴下し、反応液を中和した後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン:メタノール = 100:3)、目的化合物 (3.33 g、6.02 mmol、68%) を得た。

10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.64(2H, brs), 7.89(2H, d, 7.6Hz), 7.64-7.60(1H, m), 7.54-7.51(2H, m), 7.48-7.37(3H, m), 7.36-7.26(8H, m), 6.18(1H, s), 4.70(1H, d, 11Hz), 4.60(1H, d, 11Hz), 4.55(1H, d, 11Hz), 4.46(1H, d, 2.9Hz), 4.42(1H, d, 11Hz), 4.10-4.02(2H, m), 3.89(1H, d, 2.9Hz), 3.75(1H, d, 11Hz), 3.62(1H, d, 11Hz), 2.34-2.26(1H, m), 1.39-1.36(1H, m). FAB-MAS(mNBA):554(M+H)⁺

15 (実施例 2)

2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン

(例示化合物番号 2-225)

実施例 1 で得られた化合物 (2.06 g、3.72 mmol) を無水ジクロロメタン (317 ml) に溶解し、-78℃に冷却したところでトリクロロボラン (1.0 M in ジクロロメタン) (31.7 ml) を滴下した。-78℃で一時間攪拌した
20 あと、-20℃までゆっくり昇温し、反応容器を氷-食塩のバスにつけて-20℃から-10℃の間で 2 時間攪拌した。メタノール (12 ml) をゆっくり滴下し、10 分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を少量ずつ加えて pH 7~8 に調整し、室温に戻した。この混合溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカ
25 ゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン:メタノール=100:5)、白色固体の目的物 (1.21 g、3.24 mmol、87%) を得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 11.23(1H, brs), 8.70(1H, d, 7.2Hz), 8.00(2H, d, 7.5Hz), 7.3-6(4H, m), 5.97(1H, s), 5.35(1H, dd, 5 and 10Hz),

4.10(1H,dd,5 and 10Hz), 4.03(1H,d,3.2Hz), 3.95-3.85(2H,m) 3.83(1H,d,3.2Hz), 3.65-3.51(2H,m), 2.06-1.98(1H,m), 1.26(1).

FAB-MAS(mNBA):374(M+H)⁺

(実施例 3)

5 2'-O,4'-C-エチレン-シチジン

(例示化合物番号 2-3)

実施例 2 で得られた化合物 (0.1 g、0.268 mmol) を飽和アンモニア-メタノール溶液 (12 ml) に溶解し、一晩置いた。溶媒を留去して、白色固体の目的物 (0.054 g、75%) を得た。

10 ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 8.18(1H, d, 7.4Hz), 7.10(2H, br), 5.84(1H, s), 5.69(1H, d, 7.6Hz), 5.27-5.24(2H, m), 3.86(1H, d, 3.2Hz), 3.90-3.78(2H, m), 3.76(1H, d, 3.2Hz), 3.56(1H, dd, 5.5 and 12Hz), 3.49(1H, dd, 5.5 and 12Hz), 2.01-1.93(1H,dt, 7.5 and 12Hz), 1.22(1H, dd, 3.6 and 13Hz). FAB-MAS(mNBA):270(M+H)⁺

15 (実施例 4)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン

(例示化合物番号 2-39)

実施例 2 で得られた化合物 (1.29 g、3.46 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン (26 ml) に溶解した。これに 4,4'-ジメトキシトリチルクロライド (1.76 g、5.18 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。

反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン:メタノール=100:5)、無色アモルファス状の目的物 (2.10 g、3.11 mmol、90%) を得た。

25 ¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆): 11.27(1H,brs), 8.59(1H,m), 6.92-8.01(19H,m), 6.03(1H,s), 5.56(1H,m), 4.17(1H,m), 4.08(1H,m), 3.86(2H,m), 3.77(6H,s),

3.24(2H,m), 1.98(1H,m), 1.24(1H,m). FAB-MAS(mNBA):676(M+H)⁺

(実施例5)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-O
- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト

5 (例示化合物番号2-235)

実施例4で得られた化合物(6.53g, 9.66mmol)を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(142ml)に溶解し、N, N-ジイソプロピルアミン(2.80ml, 16.1mmol)を加えた。氷冷下、2-シアノエチルN, N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト(2.16ml, 9.66mmol)を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ジクロロメタン:トリエチルアミン=50:1~ジクロロメタン:酢酸エチル:トリエチルアミン=60:30:1)、淡白色状の目的物(7.10g, 8.11mmol, 84%)を得た。

15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.1-1.2(12H,m), 1.35(1H,m), 2.11(1H,m), 2.3(2H,m), 3.35-3.7(6H,m), 3.8(6H,m), 3.9-4.1(2H,m), 4.33(1H,m), 4.45(1H,m), 6.23(1H,s), 6.9(4H,m), 7.3-7.9(15H,m), 8.7-8.8(1H,m).

(実施例6)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン5-メチルウリジン

20 (例示化合物番号2-22)

参考例10で得られた化合物(418mg, 0.62mmol)を、ピリジン:メタノール:水=65:30:5の混合溶液(5ml)に溶解した。そこへ、2N水酸化ナトリウム/同混合溶液(5ml)を0℃で加え、室温で15分攪拌した。

反応終了後、1N塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル(約30ml)を加えて、
 25 分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約30ml)、飽和食塩水(約30ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、アモルファス状無色物質(228mg、

0.49 mmol, 79%)を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.35(1H, d, 13Hz), 1.41(3H, s), 2.28(1H, dt, 9.4 and 13Hz), 3.60(1H, d, 11Hz), 3.76(1H, d, 11Hz), 3.94(1H, d, 3.0Hz), 4.10(1H, d, 7.0Hz), 4.14(1H, d, 7.0Hz), 4.31(1H, d, 3.0Hz), 4.51(1H, d, 12Hz), 4.54(1H, d, 12Hz), 4.58(1H, d, 12Hz), 4.75(1H, d, 12Hz), 6.06(1H, s), 7.3(10H, m), 7.91(1H, s), 8.42(1H, brs). FAB-MAS(mNBA):465(M+H)⁺

(実施例 7)

2'-O,4'-C-エチレン 5-メチルウリジン

(例示化合物番号 2-2)

10 実施例 6 で得られた化合物 (195 mg, 0.42 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、得られた反応液を、水素気流下、常圧で 5 時間攪拌した。

反応終了後、触媒を濾過し、濾液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=10:1)、白色粉末 (76 mg, 0.268 mmol, 64%) を得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 1.33(1H, dd, 3.8 and 13Hz), 1.86(3H, d, 0.9Hz), 1.94(1H, ddd, 7.5, 11.7 and 13Hz), 3.68(1H, d, 12Hz), 3.75(1H, d, 12Hz), 3.9-4.0(2H, m), 4.05(1H, d, 3.2Hz), 4.09(1H, d, 3.2Hz), 6.00(1H, s), 8.28(1H, d, 1.1Hz).

FAB-MAS(mNBA):285(M+H)⁺

20 (実施例 8)

5'-O-ジメトキシトリチル - 2'-O,4'-C-エチレン 5-メチルウリジン

(例示化合物番号 2-27)

25 実施例 7 で得られた化合物 (1.45 g, 5.10 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン (44 ml) に溶解した。これに 4,4'-ジメトキシトリチルクロライド (2.59 g, 7.65 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。

反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、

溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール＝１００：１０）、無色アモルファス状の目的物（２．４２ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、８１％）を得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) : 11.36(1H,s), 7.68(1H,s), 6.90-7.44(13H,m),
 5 5.89(1H,s), 5.55(1H,d), 4.09(1H,m), 4.04(1H,d), 3.82(2H,m), 3.74(6H,s),
 3.19(2H,m), 1.99(1H,m), 1.36(1H,m), 1.17(3H,s). FAB-MAS(mNBA):587(M+H)⁺
 (実施例 9)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト

10 (例示化合物番号 2-234)

実施例 8 で得られた化合物（４．７２ｇ、８．０５ｍｍｏｌ）を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(142ml)に溶解し、N, N-ジイソプロピルアミン（２．８０ｍｌ、１６．１ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下、
 2-シアノエチルN, N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト（２．１６
 15 ｍｌ、９．６６ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で６時間攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン＝５０：５０：１～ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン＝３０：６
 0：１）、無色アモルファス状の目的物（５．６４ｇ、７．１７ｍｍｏｌ、８９％）
 20 を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) :1.1-1.2(15H,m), 1.4(1H,m), 2.08(1H,m), 2.4(2H,m),
 3.2-4.0(14H,m), 4.38(2H,m), 4.47(1H,m), 6.06(1H,s), 6.8-6.9(4H,m), 7.2-
 7.5(9H,m), 7.91(1H,m). FAB-MAS(mNBA):787(M+H)⁺

(実施例 10)

25 3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン

(例示化合物番号 1-23)

参考例 12 で得られた化合物（２．３８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ピリジン：メタノール：水＝６５：３０：５の混合溶液（５ｍｌ）に溶解した。そこへ、２N

水酸化ナトリウム／同混合溶液（5 ml）を0℃で加え、室温で15分撹拌した。

反応終了後、1 N塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル（約30 ml）で抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（約30 ml）、飽和食塩水（約30 ml）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリ

5 カゲルクロマトグラフィーにより精製し（ジクロロメタン：メタノール＝50：1）、アモルファス状無色物質（133 mg、0.23 mmol、78%）を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.44(1H, d, 13Hz), 2.31(1H, dd, 13 and 19Hz), 3.56(1H, d, 11Hz), 3.70(1H, d, 11Hz), 4.10(2H, m), 4.24(1H, s), 4.45(1H, d, 12Hz), 4.53-4.67(4H, m), 6.52(1H, s), 7.3(10H, m), 7.53(2H, m), 7.62(1H, m), 8.03(2H, d, 7.6Hz), 8.66(1H, s), 8.78(1H, s), 9.00(1H, brs). FAB-MAS(mNBA):578(M+H)⁺
10 (実施例11)

2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン

(例示化合物番号1-178)

窒素気流下、実施例10で得られた化合物（116 mg、0.20 mmol）を
15 無水ジクロロメタン5 mlに溶解し、-78℃に冷却した。そこに、1 M-三塩化
ホウ素／ジクロロメタン溶液（1.5 ml、1.5 mmol）をゆっくり滴下し、
-78℃で3時間撹拌した。さらに、1 M-三塩化ホウ素／ジクロロメタン溶液（1.
5 ml、1.5 mmol）を加え、2時間撹拌した。次いで、室温にゆっくり昇温
し、再び-78℃に急冷した後、メタノール（5 ml）を加え、再度、室温にゆっ
20 くり昇温した。

反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）、白色粉末（49 mg、0.17 mmol、84%）を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : 1.45(1H, dd, 4.3 and 13Hz), 2.12(1H, m), 3.72(1H, d, 12Hz), 3.79(1H, d, 12Hz), 4.04(1H, dd, 7.3 and 12Hz), 4.15(1H, dt, 4.3 and 9.4Hz), 4.36(1H, d, 3.2Hz), 4.43(1H, d, 3.2Hz), 6.57(1H, s), 7.57(2H, m), 7.66(1H, m), 8.09(2H, d, 8.0Hz), 8.72(1H, s), 8.85(1H, s). FAB-MAS(mNBA):398(M+H)⁺
25 (実施例12)

2'-O,4'-C-エチレンアデノシン

(例示化合物番号 1-7)

実施例 11 で得られた化合物 (14 mg、0.035 mmol) を、飽和アンモニア/メタノール溶液 (1 ml) に溶解し、一晩放置した。

- 5 反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=10:1)、白色粉末 (10 mg、0.034 mmol、98%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : 1.32(1H, dd, 4 and 13Hz), 2.04(1H, dt, 7.4 and 12Hz), 3.53(1H, dd, 5 and 12Hz), 3.61(1H, dd, 5.2 and 12Hz), 3.90(1H, dd, 7.4 and 12Hz), 3.97(1H, dt, 4 and 12Hz), 4.15(1H, d, 3.1Hz), 4.21(1H, d, 3.1Hz), 5.27(1H, t, 5.2Hz), 5.39(1H, d, 3.1Hz), 6.33(1H, s), 7.29(2H, s), 7.66(1H, m), 8.14(1H, s), 8.42(1H, s). FAB-MAS(mNBA):294(M+H)⁺ UV(λ_{max}) : 260(pH7), 260(pH1), 258(pH13)

(実施例 13)

15 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン

(例示化合物番号 1-31)

- 実施例 11 で得られた化合物 (14 mg、0.035 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン (1 ml) に溶解した。これに 4,4'-ジメトキシトリチルクロライド (18 mg、0.053 mmol) を添加し、40℃、
20 5時間攪拌した。

- 反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン:メタノール=100:5)、無色アモルファス状の目的物 (1
25 8 mg、0.026 mmol、73%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.63(1H,m), 2.14(1H,7.5,12,and 13Hz), 3.37(1H,d,11Hz), 3.41(1H,d,11Hz), 3.79(6H,s), 4.10(2H,m), 4.48(1H,d, 3.3Hz), 4.59(1H,d,3.3Hz), 6.54(1H,s), 6.85(4H,m), 7.2-7.6(12H,m), 8.02(2H,m),

8.45(1H,s), 8.82(1H,s), 9.02(1H,brs). FAB-MAS(mNBA):700(M+H)⁺

(実施例 14)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト

5 (例示化合物番号 1-186)

実施例 13 で得られた化合物 (16 mg, 0.023 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン (0.5 ml) に溶解し、テトラゾール N, N-ジイソプロピルアミン塩 (10 mg) を加えた。氷冷下、2-シアノエチル N, N, 'N, 'N-テトライソプロピルホスホロアミダイト (約 20 μ l) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン:酢酸エチル=2:1)、白色固体の目的物 (20 mg, 0.022 mmol, 97%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) :1.0-1.2(12H,m), 1.54(1H,m), 2.15(1H,m), 2.33(2H,m), 3.3-3.6(6H,m), 3.80(6H,s), 4.08(2H,m), 4.65(1H,m), 4.75(1H,m), 6.53(1H,s), 6.84(4H,m), 7.2-7.6(12H,m), 8.01(2H,m), 8.53(1H,s), 8.83(1H,s), 9.01(1H,brs). FAB-MAS(mNBA):900(M+H)⁺

(実施例 15)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレンウリジン

20 (例示化合物番号 2-10)

参考例 13 で得られた化合物 (194 mg, 0.292 mmol) を、ピリジン (3 ml) に溶解した。そこへ、1N水酸化ナトリウム (2 ml) を 0℃で加え、室温で 30 分攪拌した。

反応終了後、1N塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル (10 ml) を加えて、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=100:3) 油状無色物質 (105 mg, 0.233 mmol, 80%) を得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.36(1H,m), 2.29(1H,m), 3.63(1H,d,11Hz), 3.74(1H,d, 11Hz), 3.87(1H,d, 2.9Hz), 4.03(2H,m), 4.29(1H,d,2.9Hz), 4.49(1H,d,12Hz), 4.50(1H,d,11Hz), 4.53(1H,d,11Hz), 4.73(1H,d,12Hz), 5.20(1H,dd, 2 and 8Hz), 6.04(1H,s), 7.2-7.4(10H,m), 8.13(1H,d,8.2Hz), 8.57(1H,brs).

FAB-MAS(mNBA):451(M+H)⁺

(実施例 16)

2'-O,4'-C-エチレンウリジン

(例示化合物番号 2-1)

- 10 実施例 15 で得られた化合物 (100 mg、0.222 mmol) をメタノール (4 ml) に溶解し、得られた反応液を、水素気流下、常圧で 5 時間攪拌した。

反応終了後、触媒を濾過し、濾液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=10:1)、無色油状物質 (45 mg、0.167 mmol, 75%) を得た。

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : 1.35(1H,dd,4 and 13Hz), 2.13(1H,ddd, 7,11 and 13Hz), 3.66(1H,d,12Hz), 3.73(1H,d,12Hz), 3.91-4.08(2H,m), 4.01(1H,d,3.2Hz), 4.12(1H,d,3.2Hz), 5.66(1H,d,8.2Hz), 6.00(1H,s), 8.37(1H,d,8.2Hz).

FAB-MAS(mNBA):271(M+H)⁺

(実施例 17)

- 20 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレンウリジン

(例示化合物番号 2-15)

- 実施例 16 で得られた化合物 (28 mg、0.104 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン (3 ml) に溶解した。これに 4,4'-ジメトキシトリチルクロライド (50 mg、0.15 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。

反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精

製し (ジクロロメタン:メタノール=100:3)、無色油状の目的物 (25mg、0.044mmol、42%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 1.35(1H,dd, 3 and 14Hz), 2.03(1H,ddd, 8,11 and 14Hz), 2.46(1H,d,8Hz), 3.36(1H,d,11Hz), 3.41(1H,d,11Hz), 3.80(3H,s), 3.81(3H,s),
5 3.97(2H,m), 4.21(1), 4.33(1H,brm), 5.31(1H,m), 6.10(1H,s), 6.86(4H,m), 7.2-7.5(9H,m), 8.27(1H,d,8.2Hz), 8.43(1H,brs). FAB-MAS(mNBA):573(M+H)⁺

(実施例 18)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレンウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト

10 (例示化合物番号 2-233)

実施例 17 で得られた化合物 (6mg、0.0105mmol) を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(0.5ml)に溶解し、テトラゾールN, N-ジイソプロピルアミン塩 (3mg) を加えた。氷冷下、2-シアノエチルN, N, 'N, 'N-テトライソプロピルホスホロアミダイト (約5μl) を
15 滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン:酢酸エチル=2:1)、白色固体の目的物 (8mg) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.1-1.2(13H,m), 2.09(1H,m), 2.4 (2H,m), 3.3-
20 3.6(6H,m), 3.81(6H,m), 3.94(2H,m), 4.35(1H,m), 4.47(1H,m), 5.18(1H,d,8.2Hz), 6.08(1H,s), 6.86(4H,m), 7.2-7.4(9H,m), 8.31(1H,d,8.2Hz). FAB-MAS(mNBA):773(M+H)⁺

(実施例 19)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン

25 (例示化合物番号 2-46)

参考例 14 で得られた化合物 (310mg、0.396mmol) を、ピリジン (5ml) に溶解し、0℃に冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、室温で20分間攪拌した。

反応後、反応液に20%酢酸水を滴下し、反応液を中和した後、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール = 100 : 2）、目的化合物（190mg、0.334mmol、84%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.37(1H,m), 1.58(3H,s), 2.30(1H,dt,10 and 13Hz), 3.64(1H,d,11Hz), 3.79(1H,d,11Hz), 3.95(1H,d,3.0Hz), 4.04(2H,dd,2.3 and 10Hz), 4.37(1H,d,3.0Hz), 4.50(1H,d,12Hz), 4.56(1H,d,11Hz), 4.61(1H,d,11Hz), 4.76(1H,d,12Hz), 6.11(1H,s), 7.2-7.5(13H,m), 8.09(1H,s), 8.29(2H,m).

FAB-MAS(mNBA):568(M+H) $^+$

- 10 (実施例20)

2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン

(例示化合物番号2-226)

- 実施例19で得られた化合物（120mg、0.211mmol）を無水ジクロロメタン（5ml）に溶解し、 -78°C に冷却したところでトリクロロボラン（1.0M in ジクロロメタン）（1.6ml）を滴下した。 -78°C で4時間攪拌したあと、メタノール（1ml）をゆっくり滴下し、10分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を少量ずつ加えてpH7~8に調整し、室温に戻した。この混合溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール=100 : 6）、白色固体の目的物（29mg、0.075mmol、36%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $d\text{-DMSO}$) : 1.24(1H,m), 2.01(3H,s), 2.0(1H,m), 3.54(1H,dd,5.4 and 12Hz), 3.64(1H,dd,5.4 and 12Hz), 3.88(3H,m), 4.10(1H,m), 5.36(1H,d,5.4Hz), 5.49(1H,t,5.0Hz), 5.95(1H,s), 7.4-7.6(3H,m), 8.21(2H,m), 8.49(1H,s), 13.17(1H,brs). FAB-MAS(mNBA):388(M+H) $^+$

- 25 (実施例21)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン

(例示化合物番号2-51)

実施例 20 で得られた化合物 (44 mg、0.114 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン (1 ml) に溶解した。これに 4,4'-ジメトキシトリチルクロライド (60 mg、0.177 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、
 5 水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン：メタノール = 100 : 4)、無色油状の目的物 (73 mg、0.106 mmol、93%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 1.46(1H,m), 1.49(3H,s), 2.06(1H,m), 2.59(1H,d, 10 8.6Hz), 3.36(1H,d,11Hz), 3.39(1H,d,11Hz), 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 3.99(2H,m), 4.30(1H,d, 3.3Hz), 4.39(1H,m), 6.12(1H,s), 6.85(4H,m), 7.2-7.5(12H,m), 8.03(1H,s), 8.28(2H,m).

FAB-MAS(mNBA):573(M+H)⁺

(実施例 22)

15 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト
 (例示化合物番号 2-236)

実施例 21 で得られた化合物 (35 mg、0.0507 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(1 ml)に溶解し、テトラ
 20 ザール N,N-ジイソプロピルアミン塩 (17 mg) を加えた。氷冷下、2-シアノエチル N,N,'N,'N-テトライソプロピルホスホロアミダイト (32 μl, 0.1 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン：酢酸エチル = 2 : 1)、白色
 25 固体の目的物 (40 mg、0.0445 mmol、89%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) :1.1-1.2(12H,m), 1.36(3H,s), 1.37(1H,m), 2.10(1H,m), 2.36(2H,m), 3.3-3.6(6H,m), 3.81(6H,m), 3.98(2H,m), 4.42(1H,m), 4.49(1H,m), 6.11(1H,s), 6.88(4H,m), 7.2-7.5(12H,m), 8.14(1H,s), 8.28(2H,m).

FAB-MAS(mNBA):890(M+H)⁺

(実施例 23)

2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルシチジン

(例示化合物番号 2-226)

- 5 実施例 20 で得られた化合物 (11.6 mg, 0.030 mmol) を飽和アンモニア-メタノール溶液 (2 ml) に溶解し、一晩置いた。溶媒を留去して、白色固体の目的物 (8.5 mg, 0.03 mmol) を得た。

¹H-NMR(400MHz, d-DMSO) : 1.20(1H,m), 1.82(3H,s), 1.97(1H,m), 3.49(1H,dd,5 and 12Hz), 3.58(1H,dd,5 and 12Hz), 3.85(2H,m), 5.23(1H,d,5Hz), 10 5.32(1H,t,5Hz), 5.84(1H,s), 6.7(1H,brs), 7.2(1H,brs), 8.08(1H,s).

FAB-MAS(mNBA):284(M+H)⁺ UV(λ max) : 279(pH7), 289(pH1), 279(pH13)

(実施例 24)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン

(例示化合物番号 1-24)

- 15 参考例 15 で得られた化合物 (約 200 mg) を、ピリジン (2 ml) に溶解した。そこへ、1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を加え、室温で 15 分攪拌した。

反応終了後、1 N 塩酸で反応液を中和し、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジ 20 クロロメタン:メタノール=50:1)、アモルファス状無色物質 (20 mg, 0.036 mmol, 6% (2工程)) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.27(3H,s), 1.29(3H,s), 1.43(1H,dd,3 and 13Hz), 2.28(1H,m), 2.59(1H,qui,6.9Hz), 3.54(1H,d,11Hz), 3.68(1H,d,11Hz), 4.03(2H,m), 4.15(1H,d,3.0Hz), 4.31(1H,d,3.0Hz), 4.45(1H,d,12), 4.56(1H,d,12Hz), 25 4.61(1H,d,12Hz), 4.63(1H,d,12Hz), 6.18(1H,s), 7.2-7.4(10H,m), 8.19(1H,s), 11.93(1H,brs). FAB-MAS(mNBA):560(M+H)⁺

(実施例 25)

2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン

(例示化合物番号 1-177)

実施例 24 で得られた化合物 (10 mg、0.018 mmol) をメタノール (2 ml) に溶解し、得られた反応液を、水素気流下、常圧で 5 時間攪拌した。

反応終了後、触媒を濾過し、濾液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=10:2)、
5 無色油状物質 (5 mg、0.013 mmol、72%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) :1.21(3H,s), 1.22(3H,s), 1.41(1H,dd, 4 and 13Hz), 2.18(1H,m), 2.69(1H,qui,6.9Hz), 3.69(1H,d,12Hz), 3.76(1H,d,12Hz), 4.0(2H,m), 4.26(1H,d,3.2Hz), 4.30(1H,d,3.2Hz), 6.30(1H,s), 8.40(1H,s).

10 FAB-MAS(mNBA):380(M+H)⁺

(実施例 26)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン

(例示化合物番号 1-35)

実施例 25 で得られた化合物 (5 mg、0.013 mmol) を無水ピリジンで
15 共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン (1 ml) に溶解した。これに 4,4'-ジメトキシトリチルクロライド (14 mg、0.04 mmol) を添加し、40℃で 3 時間攪拌した。

反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン:メタノール=1
20 00:6)、無色固体状の目的物 (4 mg、0.0059 mmol、45%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :1.26(3H,d,1.4Hz), 1.28(3H,d,1.4Hz), 1.66(1H,m), 2.15(1H,m), 2.59(1H,qui,6.9Hz), 3.65(1H,m), 3.78(1H,m), 4.06(2H,m), 4.35(1H,m), 4.38(1H,d,3.2Hz), 6.23(1H,s), 6.8(4H,m), 7.2-7.5(9H,m), 8.01(1H,s), 8.19(1H,brs). FAB-MAS(mNBA):682(M+H)⁺

25 (実施例 27)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト

(例示化合物番号 1-185)

実施例 26 で得られた化合物 (4 mg、0.0058 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(0.5 ml)に溶解し、テトラゾールN, N-ジイソプロピルアミン塩 (5 mg) を加えた。氷冷下、2-シアノエチルN, N, 'N, 'N-テトライソプロピルホスホロアミダイト (9 μ l, 0.03 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン: 酢酸エチル = 2 : 1)、白色固体の目的物 (4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.1-1.4(19H,m), 2.1(1H,m), 2.4(2H,m), 2.6(1H,m), 3.3-3.6(6H, m), 3.8(6H,s), 4.0-4.6(4H,m), 6.2(1H,s), 6.8(4H,m), 7.2-7.5(9H,m), 8.1(1H,s).

(実施例 28)

2'-O,4'-C-エチレンジアノシン

(例示化合物番号 1-5)

実施例 25 で得られた化合物 (0.5 mg) を、飽和アンモニア/メタノール溶液 (0.5 ml) に溶解し、60°C で 5 時間反応させた。

反応終了後、溶媒を減圧下留去し、白色粉末 (0.4 mg) を得た。

FAB-MAS(mNBA):310(M+H)⁺ UV(λ max) : 255(pH7), 256(pH1), 258-266(pH13)

(実施例 29)

(オリゴヌクレオチド類縁体の合成)

核酸合成機 (パーキンエルマー社製 ABI model392 DNA/RNA synthesiser) を用い、1.0 μ mol スケールで行った。各合成サイクルにおける溶媒、試薬、ホスホロアミダイトの濃度は天然オリゴヌクレオチド合成の場合と同じであり、溶媒、試薬、天然型ヌクレオシドのホスホロアミダイトは全て PE Biosystems 社製のものを用いた。3'-水酸基が CPG 支持体に結合した 5'-O-DMT r-チミジン(1.0 μ mol) の DMT r 基をトリクロロ酢酸によって脱保護し、その 5'-水酸基に天然ヌクレオチド合成用の 4 種の核酸塩基からなるアミダイト及び実施例 9 の化合物を用いて縮

合反応を繰り返し行い、それぞれの配列の修飾オリゴヌクレオチド類縁体を合成した。合成サイクルは以下の通りである。

合成サイクル

- 1) detritylation トリクロロ酢酸/ジクロロメタン ; 35sec
- 5 2) coupling ホスホロアミダイト(約 2.0 eq)、テトラゾール/アセトニトリル ; 25sec
又は 10min
- 3) capping 1-メチルイミダゾール/テトラヒドロフラン、無水酢酸/ピリジン/テトラヒドロフラン ; 15sec
- 4) oxidation ヨウ素/水/ピリジン/テトラヒドロフラン ; 15sec
- 10 上記において、サイクル 2)は、実施例 9 の化合物を用いて反応を行う場合は、10 分間反応を行い、その他のホスホロアミダイトを用いる場合は 25 秒間反応を行った。

- 目的配列を有するオリゴヌクレオチド類縁体を合成し、合成サイクルの 1) まで
行い 5'-DMTr 基を脱保護した後は、常法に従い、濃アンモニア水処理によってオリ
15 ギマーを支持体から切り出すとともに、リン酸基上の保護基のシアノエチル基を
はずし、さらにアデニン、グアニン、シトシンのアミノ基の保護基の脱保護を行っ
た。

- 得られたオリゴヌクレオチド類縁体は、逆相 HPLC (HPLC : 島津製作所製 LC
-VP、カラム : 和光純薬製 Wakopak WS-DNA) で精製を行い目的のオリゴヌクレ
20 オチドを得た。

本合成法に従い、以下の配列 :

5'-gcgttttttgct-3' (配列表の配列番号 2)

- で示される配列を有し、塩基番号 4 乃至 9 のチミジンの糖部分が 2' -O, 4' -
C-エチレンであるオリゴヌクレオチド類縁体 (以下、「オリゴヌクレオチド (1)」
25 とする。) を得た。(収量 0.23 μ mol (23% yield))

(参考例 1)

3,5-ジ・O-ベンジル-4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシメチル-1,2-O-イン

プロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

窒素気流下、3,5-ジ-*O*-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース (2000 mg、5.0 mmol) を無水ジクロロメタン 50 ml に溶解し、 -78°C に冷却した。そこへ、無水ピリジン (0.6
5 0 ml、7.5 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1010 mg、6.0 mmol) を加え、40 分間攪拌した。

反応終了後、反応液に、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 100 ml) を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 100 ml)、飽和食塩水 (約 100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色粉末 (2520 mg、4.73 mmol、95%) を得、これをそのまま
10 次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.34(3H, s), 1.63(3H, s), 3.48(1H, d, 10Hz), 3.53(1H, d, 10Hz), 4.21(1H, d, 5.0Hz), 4.5(4H, m), 4.74(1H, d, 12Hz), 4.80(1H, d, 12Hz), 5.01(1H, d, 12Hz), 5.73(1H, d, 4.6Hz), 7.3(10H, m).

15 (参考例 2)

3,5-ジ-*O*-ベンジル-4-シアノメチル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

参考例 1 で得られた化合物 (2520 mg、4.73 mmol) に、ジメチルスルホキシド (50 ml) を加え、 90°C で溶解した。室温に戻した後、シアン化ナトリウム (463 mg、9.46 mmol) を加え、 50°C で 3 時間攪拌した。
20

反応終了後、反応液に、水 (約 100 ml) 及び酢酸エチル (約 100 ml) を加え、分液し、有機層を飽和食塩水 (約 100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)、無色油状物質 (1590 mg、3.89 mmol、82%) を得た。
25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.34(3H, s), 1.62(3H, s), 2.88(1H, d, 17Hz), 3.15(1H, d, 17Hz), 3.50(1H, d, 10Hz), 3.58(1H, d, 10Hz), 4.08(1H, d, 5.1Hz),

4.52(1H, d, 12Hz), 4.56(1H, d, 12Hz), 4.57(1H, m), 4.58(1H, d, 12Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.73(1H, d, 3.7Hz), 7.3(10H, m).

(参考例 3)

3,5-ジ・O-ベンジル-4-ホルミルメチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペ

5 ントフラノース

窒素気流下、参考例 2 で得られた化合物 (610 mg, 1.49 mmol) を、ジクロロメタン (10 ml) に溶解し、 -78°C に冷却した。そこへ、1.5 M ジイソブチルアルミニウムハイドライド/トルエン溶液 (2 ml, 3.0 mmol) をゆっくり滴下して、 -78°C で 1 時間攪拌した。その後、室温に戻し、反応液に
10 メタノール (5 ml) を加えた、さらに、飽和塩化アンモニウム水溶液 (約 20 ml) を加えて、30 分攪拌した。

反応終了後、反応液に、酢酸エチル (約 30 ml) を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 30 ml)、次いで、飽和食塩水 (約 30 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、これをそのまま
15 次の反応に用いた。

(参考例 4)

3,5-ジ・O-ベンジル-4-ヒドロキシエチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロ
ペントフラノース

参考例 3 で得られた化合物 (154 mg, 0.377 mmol) を、エタノール
20 5 ml に溶解し、 NaBH_4 (7.6 mg, 0.2 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に、酢酸エチル (約 10 ml) 及び水 (約 10 ml) を加え、分液し、有機層を飽和食塩水 (約 10 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

25 減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)、無色油状物質 (117 mg, 0.284 mmol, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.33(3H, s), 1.66(3H, s), 1.78(1H, ddd, 4.0, 8.5,

15Hz), 2.51(1H, ddd, 3.4, 6.4, 15Hz), 3.31(1H, d, 10Hz), 3.54(1H, d, 10Hz), 3.80(2H, m), 4.13(1H, d, 5.3Hz), 4.43(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 4.65(1H, dd, 4.0, 5.3Hz), 4.77(1H, d, 12Hz), 5.77(1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (10H, m).

- 5 FABMS(mNBA): 415(M+H)⁺, [α]_D+57.4° (0.91, メタノール).

(参考例 5)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-ホルミル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

- 窒素気流下、-78℃に冷却した無水ジクロロメタン (200 ml) に、塩化オキサリル (6.02 ml, 69.0 mmol) を加え、そこへ、無水ジクロロメタン (100 ml) に溶解したジメチルスルホキシド (7.87 ml, 110 mmol) を滴下した。20分攪拌後、反応試薬液に無水ジクロロメタン (100 ml) に溶解した 3,5-ジ-O-ベンジル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース (9210 mg, 23.02 mmol) を滴下し、さらに、30分攪拌した。さらにまた、トリエチルアミン (28 ml, 200 mmol) を加え、ゆっくり室温に戻した。反応液に水 (約300 ml) を加え、分液し、有機層を水 (約300 ml)、飽和食塩水 (約300 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)、無色油状物質 (8310 mg, 20.88 mmol, 91%) を得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.35(3H, s), 1.60(3H, s), 3.61(1H, d, 11Hz), 3.68(1H, d, 11Hz), 4.37(1H, d, 4.4Hz), 4.46(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.59(1H, d, 12Hz), 4.59(1H, dd, 3.4, 4.4Hz), 4.71(1H, d, 12Hz), 5.84(1H, d, 3.4Hz), 7.3 (10H, m), 9.91(1H, s). FABMS(mNBA): 397(M-H)⁺, 421(M+Na)⁺, [α]_D+27.4° (0.51, メタノール).

(参考例 6)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-ビニル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

窒素気流下、参考例5で得られた化合物(8310mg、20.88mmol)を無水テトラヒドロフラン(300ml)に溶解し、0℃に冷却した。そこへ、0.5M-ターベ試薬/トルエン溶液(44ml、22mmol)を滴下後、0℃で1時間攪拌した。

- 5 反応終了後、ジエチルエーテル(300ml)を加えた後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)をゆっくり加えた。得られた析出物をセライトを用いて濾過し、濾取物をジエチルエーテル(約100ml)で洗い、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をアルミナ(塩基性)クロマトグラフィーにより粗精製し(ジクロロメタン)、さらに、得られた粗
- 10 精製物をシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し(ヘキサン:酢酸エチル=8:1、その後、5:1)、無色油状物質(5600mg、14.14mmol、68%)を得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.28(3H, s), 1.52(3H, s), 3.31(1H, d, 11Hz), 3.34(1H, d, 11Hz), 4.25(1H, d, 4.9Hz), 4.40(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz),
- 15 4.57(1H, dd, 3.9, 4.9Hz), 4.59(1H, d, 12Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.25(1H, dd, 1.8, 11Hz), 5.52(1H, dd, 1.8, 18Hz), 5.76(1H, d, 3.9Hz), 6.20(1H, dd, 11, 18Hz), 7.3 (10H, m). FABMS(mNBA): 419(M+Na)⁺.

(参考例7)

- 3,5-ジ-*O*-ベンジル-4-ヒドロキシエチル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-エリスロ
- 20 ペントフラノース

窒素気流下、参考例6で得られた化合物(5500mg、13.89mmol)を無水テトラヒドロフラン(200ml)に溶解し、そこへ、0.5Mの9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)/テトラヒドロフラン溶液(80ml、40mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した。

- 25 反応液に泡が出なくなるまで水を加えた後、3N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。さらに、30%過酸化水素水(30ml)を、反応液が30乃至50℃になるようにゆっくり加え、その後30分攪拌した。

反応終了後、反応混合物に、飽和食塩水(約200ml)及び酢酸エチル(約2

00 ml) を加え、分液し、有機層を中性リン酸バッファー (約 200 ml)、次いで、飽和食塩水 (約 200 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1、その後、1 : 1)、無色油状物質 (5370 mg、1
5 2.97 mmol, 93%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.33(3H, s), 1.66(3H, s), 1.78(1H, ddd, 4.0, 8.5, 15Hz), 2.51(1H, ddd, 3.4, 6.4, 15Hz), 3.31(1H, d, 10Hz), 3.54(1H, d, 10Hz), 3.80(2H, m), 4.13(1H, d, 5.3Hz), 4.43(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 4.65(1H, dd, 4.0, 5.3Hz), 4.77(1H, d, 12Hz), 5.77(1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (10H, m). FABMS(mNBA): 415(M+H)⁺, [α]_D+57.4° (0.91, メタノール).

(参考例 8)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-(p-トルエンスルホンオキシエチル)-1,2-O-イソプロピリデン-α-D-エリスロペントフラノース

窒素気流下、トルエン共沸した参考例 4 で得られた化合物 (1035 mg、2.5 mmol) を無水ジクロロメタン (35 ml) に溶解し、0℃に冷却した。そこへ、トリエチルアミン (1.8 ml、13 mmol)、ジメチルアミノピリジン (30 mg、0.25 mmol)、塩化 p-トルエンスルホン (858 mg、4.5 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。

反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 100 ml) を加え、
20 分液し、有機層を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 100 ml)、飽和食塩水 (約 100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1)、無色油状物質 (1340 mg、2.6 mmol, 94%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, DCl₃): 1.33(3H, s), 1.49(3H, s), 1.99(1H, dt, 7.6 and 15 Hz), 2.47(3H, s), 2.60(1H, ddd, 5.7, 7.6, 15Hz), 3.28(1H, d, 10Hz), 3.45(1H, d, 10Hz), 4.11(1H, d, 5.3Hz), 4.32(2H, m), 4.42(1H, d, 12Hz), 4.50(1H, d, 12Hz), 4.54(1H, d, 12Hz), 4.62(1H, dd, 4.0, 5.2Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.74(1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (12H,

m), 7.78(2H, d, 8.3Hz). FAB-MAS(mNBA):569(M+H)⁺

(参考例 9)

1,2-ジ-O-アセチル-3,5-ジ-O-ベンジル-4-(p-トルエンスルホンルオキシエチル)- α -D-エリスロペントフラノース

- 5 参考例 8 で得られた化合物 1340 mg (2.36 mmol) を酢酸 15 ml に溶解し、無水酢酸 1.88 ml (20 mmol)、濃硫酸 0.01 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷水 60 ml にあけ、さらに 30 分攪拌した。飽和食塩水 (約 100 ml)、酢酸エチル (約 100 ml) を加え、有機層を中性リン酸バッファー、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム無水物で乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1)、無色油状物質 1290 mg (2.11 mmol, 89%, $\alpha:\beta = 1:5$) を得た。

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): (β 体) 1.86(3H, s), 2.05(3H, s), 2.08(1H, m), 2.18(1H, m), 2.42(3H, s), 3.30(1H, d, 10Hz), 3.33(1H, d, 10Hz), 4.23(1H, d, 5.1Hz), 4.24(2H, m), 4.42(2H, s), 4.45(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 5.28(1H, d, 5.1Hz), 6.01(1H, s), 7.3 (12H, m), 7.73(2H, d, 8.3Hz). FAB-MAS(mNBA):613(M+H)⁺

(参考例 10)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンルオキシエチル-5-メチルウリジン

- 20 窒素気流下、室温で参考例 9 で得られた化合物 (650 mg, 1.06 mmol) を無水 1,2-ジクロロエタン (15 ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolakiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化チミン (500 mg, 約 2 mmol) を加えた。さらに、そこへ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.36 ml, 2 mmol) を滴下し、50℃で一時間攪拌した。

反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50 ml) を加え、セ

ライトを用いてろ過し、濾液にジクロロメタン (約 50 ml) を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50 ml)、飽和食塩水 (約 50 ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2)、アモルファス状無色物質 (432 mg、0.64 mmol、60%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.52(3H, d, 0.9Hz), 1.94(1H, dt, 7.5 and 15Hz), 2.06(3H, s), 2.23(1H, dt, 6.0 and 15Hz), 2.42(3H, s), 3.38(1H, d, 10Hz), 3.67(1H, d, 10Hz), 4.17(2H, m), 4.36(1H, d, 6.0Hz), 4.41(1H, d, 12Hz), 4.44(1H, d, 12Hz), 4.48(1H, d, 12Hz), 4.58(1H, d, 12Hz), 5.39(1H, dd, 5.1 and 6.0Hz), 6.04(1H, d, 5.1Hz), 7.3 (12H, m), 7.73(2H, dt, 1.8 and 8.3Hz), 8.18(1H, s). FAB-MAS(mNBA):679(M+H)⁺

(参考例 11)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホニルオキシエチル-4-N-ベンゾイルシチジン

参考例 9 で得られた化合物 (383 mg、0.626 mmol) を、無水 1, 2-ジクロロエタン (4 ml) に溶解した。そこへ、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolukiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化ベンゾイルシトシン (300 mg、約 1.0 mmol) を加え、0℃に冷却し、さらに、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.18 ml、0.995 mmol) を加え、その後、50℃で 1 時間攪拌した。反応液を、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (約 10 ml) を加えた。

反応終了後、反応混合物に塩化メチレン (約 20 ml) を加えて、攪拌し、析出した白色不溶物をセライトを用いて濾過した。得られた濾液から有機層を分離し、有機層を飽和食塩水 (約 20 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色アモルファス状物質 (397 mg、83%) を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.70(1H, br), 8.18(1H, d, 7.4Hz), 7.87(2H, d, 7.5Hz), 7.72(2H, d, 8.3Hz), 7.61-7.57(1H, m), 7.51-7.48(2H, m), 7.43-7.21(13H, m),

6.02(1H, d, 2.9Hz), 5.40(1H, dd, 5.8, 2.9Hz), 4.57(1H, d, 11Hz), 4.39(1H, d, 11Hz), 4.32-4.28(3H, m), 4.19-4.16(2H, m), 3.69(1H, d, 11Hz), 3.31(1H, d, 11Hz), 2.40(3H, s), 2.30-2.23(1H, m), 2.06(3H, s), 1.95-1.89(1H, m)

FAB-MAS(mNBA):768(M+H)⁺

5 (参考例 12)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンルオキシエチル-6-N-ベンゾイルアデノシン

窒素気流下、室温で、参考例 9 で得られた化合物 (600 mg、0.98 mmol) を、無水 1, 2-ジクロロエタン (15 ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolukiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って
10 調製したトリメチルシリル化ベンゾイルアデニン (500 mg、約 2 mmol) を加えた。得られた反応液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.36 ml、2 mmol) を滴下後、50℃で4時間攪拌した。

15 反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50 ml) を加え、さらにジクロロメタン (約 50 ml) を加えて、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50 ml)、次いで、飽和食塩水 (約 50 ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=50:1)、アモ
20 ルファス状無色物質 (405 mg、0.51 mmol, 52%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 2.0(1H, m), 2.06(3H, s), 2.32(1H, dt, 6.0 and 15Hz), 2.40(3H, s), 3.36(1H, d, 10Hz), 3.58(1H, d, 10Hz), 4.22(2H, m), 4.39(1H, d, 12Hz), 4.45(1H, d, 12Hz), 4.47(1H, d, 12Hz), 4.59(1H, d, 12Hz), 4.62(1H, d, 5.6Hz), 5.94(1H, dd, 4.5 and 5.6Hz), 6.21(1H, d, 4.5Hz), 7.2-7.3 (12H, m), 7.54(2H, m),
25 7.62(1H, dt, 1.2 and 6.2Hz), 7.72(2H, d, 8.3Hz), 8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 8.75(1H, s), 8.97(1H, brs). FAB-MAS(mNBA):792(M+H)⁺

(参考例 13)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンルオキシエチル-ウリジ

ン

窒素気流下、室温で参考例 9 で得られた化合物 (200 mg、0.327 mmol) を無水 1, 2-ジクロロエタン (8 ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolukiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製した

5 トリメチルシリル化ウラシル (200 mg、約 0.8 mmol) を加えた。さらに、そこへ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.145 ml、0.8 mmol) を滴下し、70℃で一時間攪拌した。

反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 10 ml) を加え、セ

10 ライトを用いてろ過し、濾液にジクロロメタン (約 10 ml) を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=100:2)、油状無色物質 (199 mg、0.299 mmol、92%) を得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.94(1H,dt,7.4 and 15Hz), 2.07(3H,s), 2.23(1H,dt,5.9 and 15Hz), 2.43(3H,s), 3.36(1H,d,10Hz), 3.65(1H,d,10Hz), 4.17(2H,dd,6 and 7Hz), 4.31(1H,d, 5.9Hz), 4.38(1H,d,11Hz), 4.39(1H,d,11Hz), 4.40(1H,d,11Hz), 4.58(1H,d, 11Hz), 5.29(1H,dd,2.4 and 8.2Hz), 5.33(1H,dd,4.5 and 6Hz), 6.00(1H,d,4.5Hz), 7.2-7.4(12H,m), 7.61(1H,d,8.2Hz), 7.74(1H,d,8.3Hz),

20 8.14(1H,brs).

FAB-MAS(mNBA):665(M+H)⁺

(参考例 14)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンイルオキシエチル-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン

25 参考例 9 で得られた化合物 (400 mg、0.653 mmol) を、無水 1, 2-ジクロロエタン (6 ml) に溶解した。そこへ、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolukiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチル

シリル化ベンゾイル 5-メチルシトシン (約 400 mg、約 1.2 mmol) を加え、0℃に冷却し、さらに、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (180 μ l、1.0 mmol) を加え、その後、50℃で1時間攪拌した。反応液を、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (約 5 ml) を加えた。

- 5 反応終了後、反応混合物に塩化メチレン (約 10 ml) を加えて、攪拌し、析出した白色不溶物をセライトを用いて濾過した。得られた濾液から有機層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色アモルファス状物質 (320 mg、0.409 mmol、63%) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.68(3H,s), 1.95(1H,dt,7.3 and 15Hz), 2.07(3H,s), 2.25(1H,dt,6 and 15Hz), 2.43(3H,s), 3.40(1H,d,10Hz), 3.71(1H,d,10Hz), 4.18(2H,m), 4.37(1H,d,5.8Hz), 4.42(1H,d,12Hz), 4.46(1H,d,12Hz), 4.51(1H,d,12Hz), 4.61(1H,d,12Hz), 5.42(1H,dd,4.9 and 5.8Hz), 6.07(1H,d,4.9Hz), 7.2-7.6(17H,m), 7.74(2H,d,8.3Hz), 8.28(2H,d,7.0Hz). FAB-

- 15 MAS(mNBA):782(M+H)⁺

(参考例 15)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンイルオキシエチル-2-N-イソブチリルグアノシン

- 窒素気流下、室温で、参考例 9 で得られた化合物 (400 mg、0.65 mmol) を、
20 無水 1, 2-ジクロロエタン (10 ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. V o r b r g g e n, K. K r o l i k i e w i c z a n d B, B e n n u a, C h e m. B e r., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化イソブチリルグアノシン (約 650 mg、約 1.5 mmol) を加えた。得られた反応液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.2 ml、
25 1.2 mmol) を滴下後、50℃で4時間攪拌した。

反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 5 ml) を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、そのままこれを次の反応に用いた。

(試験例 1)

(T_m測定試験)

最終濃度をそれぞれ、NaCl 100 mM、リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.

5 2) 10 mM、オリゴヌクレオチド (1) 4 μM、その相補鎖 (配列 :

5'- agcaaaaaacgc -3' (配列表の配列番号 1)

で示される配列を有する相補型 DNA (以下、「オリゴヌクレオチド (2)」とする。)

又は配列 :

5'- agcaaaaaacgc -3' (配列表の配列番号 1)

10 で示される配列を有する相補型 RNA (以下、「オリゴヌクレオチド (3)」とする。))

4 μM としたサンプル溶液 (1000 μL) を沸騰水中に浴し、約 2 時間をかけてゆっくり
室温まで冷却した。サンプル溶液を、分光光度計 (島津 UV-3100PC) を用いて加
温測定した。サンプルはインキュベーター (EKO 社製、Haake FE2) で加温した
循環水によりセル (セル厚 1.0cm、円筒ジャケット型) 内を加温し、温度はデジタ
15 ル温度計 (SATO SK1250MC) を使用してモニターした。温度は 20℃ から 95℃ ま
で上昇させ、1℃ 間隔で 260nm 付近の吸収極大波長における紫外吸収強度を測定
した。コントロールとしてオリゴヌクレオチド (1) (実施例 29 の化合物) と同じ
配列 :

5'- gcgttttttgct -3' (配列表の配列番号 2)

20 で示される配列を有する天然型 DNA (以下、「オリゴヌクレオチド (4)」とする。)
を用い、同様の操作を行った。

1℃ あたりの変化量が最大になる温度を T_m (融解温度) とし、この温度でオリゴ
ヌクレオチド類縁体の相補鎖形性能を評価した。

以下に、オリゴヌクレオチド (4) (天然型 DNA) 及びオリゴヌクレオチド (1)

25 (実施例 29 の化合物) のオリゴヌクレオチド (2) (相補型 DNA) 及びオリゴヌ
クレオチド (3) (相補型 RNA) に対する T_m 測定結果を示す。

[表 3]

化合物	T _m (°C)	
	オリゴヌクレオチド (2)	オリゴヌクレオチド (3)
オリゴヌクレオチド (4)	4 8	4 4
5 オリゴヌクレオチド (1)	6 1	7 5

上記より明らかなように、本発明のオリゴヌクレオチド類縁体は、天然型 DNA と比べて顕著に T_m が高く、高い相補鎖形成性能を示した。

(試験例 2)

10 (ヌクレアーゼ酵素耐性の測定)

15 15 分間 37°C に保ったオリゴヌクレオチドのバッファー溶液にエキソヌクレアーゼ若しくはエンドヌクレアーゼを混合する。混合液を 37°C に保ち、一定時間後、混合液の一部を取り、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を加え、100°C で 2 分間加熱することにより、反応を停止させる。混合液中のオリゴヌクレオチドの残量を逆相高速液体カラムクロマトグラフィーで定量し、ヌクレアーゼ存在下でのオリゴヌクレオチド量の経時的変化を測定する。

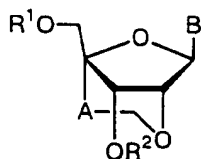
本発明のオリゴヌクレオチド類縁体は顕著なヌクレアーゼ耐性を示す。

[産業上の利用の可能性]

20 本発明の新規なヌクレオチド類縁体及びヌクレオシド類縁体は、安定で優れたアンチセンス若しくはアンチジーン医薬、特定遺伝子の検出薬 (プローブ) 又は増幅開始の為にプライマー及びその製造中間体として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



(1)

- [式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基の保護基、リン酸基、
5 保護されたリン酸基又は $-P(R^3)R^4$ [式中、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、
水酸基、保護された水酸基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、アミノ基、
炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、炭素数1
乃至5個のシアノアルコキシ基又は炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたア
ミノ基を示す]を示し、

- 10 Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、

Bは、プリン-9-イル基、2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又は下記 α 群か
ら選択される置換基を有する置換プリン-9-イル基若しくは置換2-オキソ-ピ
リミジン-1-イル基を示す。]で表わされる化合物及びその塩。

(α 群)

- 15 水酸基、
保護された水酸基、
炭素数1乃至4個のアルコキシ基、
メルカプト基、
保護されたメルカプト基、
20 炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、
アミノ基、
保護されたアミノ基、
炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基、
炭素数1乃至4個のアルキル基、及び、

ハロゲン原子。

2. R^1 が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリー
ル基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシ
5 アノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、
又は、シリル基である、請求項1に記載の化合物及びその塩。

3. R^1 が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシ
ベンジル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基又は tert-ブチルジフ
10 エニルシリル基である、請求項1に記載の化合物及びその塩。

4. R^2 が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリー
ル基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシ
アノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、
15 シリル基、ホスホロアミダイト基、ホスホニル基、リン酸基又は保護されたリン酸
基である、請求項1乃至3の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

5. R^2 が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシ
ベンジル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、 $-P(OC_2H_4CN)(NCH(CH_3)_2)$ 、 $-P(OCH$
20 $_3)(NCH(CH_3)_2)$ 、ホスホニル基、又は、2-クロロフェニル若しくは4-クロロフ
エニルリン酸基である、請求項1乃至3の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

6. Aが、メチレン基である、請求項1乃至5の何れか1項に記載の化合物及び
その塩。

25

7. Bが、6-アミノプリン-9-イル (すなわち、アデニル)、アミノ基が保
護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-
アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ク

ロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル（すなわち、グアニニル）、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル（すなわち、シトシニル）、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル（すなわち、ウラシニル）、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミニル）、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル（すなわち、5-メチルシトシニル）基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基である、請求項1乃至6の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

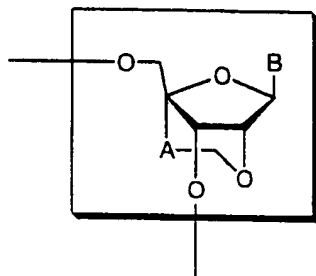
8. Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニニル、2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、5-メチルシトシニル、ウラシニル又はチミニル基である、請求項1乃至6の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

9. 下記群から選択される化合物及びその塩；

- 2' -O, 4' -C-エチレングアノシン、
 2' -O, 4' -C-エチレンアデノシン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、
 5 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、
 2' -O, 4' -C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、
 2'-O, 4' -C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
 10 5'-O-ジメトキシトリチル - 2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン -
 3'-O - (2 - シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト
 5'-O-ジメトキシトリチル - 2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン
 - 3'-O - (2 - シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト
 2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
 15 2' -O, 4' -C-エチレン5-メチルウリジン、
 2' -O, 4' -C-エチレンシチジン、
 2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルシチジン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
 20 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルウリジン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルウリジン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシ
 25 チジン、
 5' -O-ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチル
 シチジン、
 2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、

2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、
 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-ウリジン-3'-O-(2-シアノ
 エチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト、
 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2
 5 -シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト、
 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-
 O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト、及び、
 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチル
 シチジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダ
 10 イト。

10. 下記一般式(2)



(2)

[式中、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、
 Bは、プリン-9-イル基、2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又は下記α群か
 15 ら選択される置換基を有する置換プリン-9-イル基若しくは置換2-オキソ-ピ
 リミジン-1-イル基を示す。]で表わされる構造を1又は2以上含有するオリゴヌ
 クレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩。

(α群)

水酸基、
 20 保護された水酸基、
 炭素数1乃至4個のアルコキシ基、
 メルカプト基、

保護されたメルカプト基、
 炭素数 1 乃至 4 個のアルキルチオ基、
 アミノ基、
 保護されたアミノ基、

- 5 炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基で置換されたアミノ基、
 炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基、及び、
 ハロゲン原子。

11. A がメチレン基である請求項 10 記載のオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩。

12. B が、B が、6-アミノプリン-9-イル (すなわち、アデニル)、アミノ基が保護された 6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された 2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された 2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された 2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル (すなわち、グアニル)、アミノ基が保護された 2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された 2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル (すなわち、シトシル)、アミノ基が保護された 2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された 2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-

- イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル（すなわち、ウラシニル）、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミニル）、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル（すなわち、5-メチルシトシニル）
- 5 基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基である、請求項10乃至11の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩。
13. Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニニル、2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、5-メチルシトシニル、ウラシニル又はチミニル基である請求項10乃至11の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩。
- 10

配列表
SEQUENCE LISTING

<110> Sankyo Company, Limited

5

<120> Novel Nucleoside and Nucleotide Derivatives

<130> FP200013

10 <140>

<141>

<150> JP HEI11-33863

<151> 1999-02-12

15

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

20 <210> 1

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

25 <220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthesized
oligonucleotide for testing T_m value

<400> 1

agcaaaaaaac gc

12

<210> 2

5 <211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

10 <223> Description of Artificial Sequence: Synthesized
oligonucleotide for testing T_m varue

<400> 2

gcgttttttg ct

12

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07H19/067, 19/10, 19/167, 19/20, 21/02														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07H19/067, 19/10, 19/167, 19/20, 21/02														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN) REGISTRY (STN)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X, P	WO, 99/14226, A2 (EXIQON A/S), 25 March, 1999 (25.03.99) & AU, 9890633, A1	1-13												
X	WO, 98/39352, A1 (Takeshi Imanishi), 11 September, 1998 (11.09.98) & JP, 10-304889, A2 & AU, 9861209, A1	1-13												
X	SATOSHI OBIKA, DAISHU NANBU, YOSHIYUKI HARI, JUN-ICHI ANDOH, KEN-ICHIRO MORIO, TAKEFUMI DOI, TAKESHI IMANISHI, "Stability and structural features of the duplexes containing nucleotide analogues with a fixed N-type conformation, 2'-O,4'-C-methylenetribonucleosides", Tetrahedron Letters, 1998, Vol. 39, No. 30, p. 5401-5404	1-13												
X	SANJAY K. SINGH, POUL NIELSEN, ALEXEI A. KOSHKIN, JESPER WENGEL, "LNA (locked nucleic acids): synthesis and high-affinity nucleic acid recognition", Chemical Communication, 1998, No. 4, p. 455-456	1-13												
X	ALEXEI A. KOSHKIN, SANJAY K. SINGH, POUL NIELSEN, VIVEK K. PAJWANSKI, RAVINDRA KUMAR, MICHAEL MELDGAARD, CARL ERIK	1-13												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family													
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means														
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 03 March, 2000 (03.03.00)		Date of mailing of the international search report 14 March, 2000 (14.03.00)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer												
Facsimile No.		Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00725

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	OLSEN, ESPER WENGEL, "LNA (Locked Nucleic Acids): Synthesis of the Adenine, Cytosine, Guanine, 5-Methylcytosine, Thymine and Uracil Bicyclonucleoside Monomers, Oligomerization, and Unprecedented Nucleic Acid Recognition", Tetrahedron, 1998, Vol.54, No.14, p.3607-3630	

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07H19/067, 19/10, 19/167, 19/20, 21/02	
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07H19/067, 19/10, 19/167, 19/20, 21/02	
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの	
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN) REGISTRY (STN)	
C. 関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示
X, P	WO, 99/14226, A2 (EXIQON A/S) 25. 3月. 1999 (25. 03. 99) & AU, 9890633, A1
X	WO, 98/39352, A1 (今西武) 11. 9月. 1998 (11. 09. 98) & JP, 10-304889, A2 & AU, 9861209, A1
X	SATOSHI OBIKA, DAISHU NANBU, YOSHIYUKI HARI, JUN-ICHI ANDOH, KEN-ICHIRO MORIO, TAKEFUMI DOI, TAKESHI IMANISHI, "Stability and structural features of the duplexes containing nucleotide analogues with a fixed N-type conformation, 2'-O, 4'-C-methylene ribonucleosides", Tetrahedron Letters, 1998, Vol. 39, No. 30, p. 5401
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 03. 03. 00	国際調査報告の発送日 14.03.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 吉住 和之 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	-5404	
X	SANJAY K. SINGH, POUL NIELSEN, ALEXEI A. KOSHKIN, JESPER WENGEL, "LNA (locked nucleic acids): synthesis and high-affinity nucleic acid recognition", Chemical Communication, 1998, No. 4, p. 455-456	1 - 13
X	ALEXEI A. KOSHKIN, SANJAY K. SINGH, POUL NIELSEN, VIVEK K. PAJWANSKI, RAVINDRA KUMAR, MICHAEL MELDGAARD, CARL ERIK OLSEN, JESPER WENGEL, "LNA (Locked Nucleic Acids): Synthesis of the Adenine, Cytosine, Guanine, 5-Methylcytosine, Thymine and Uracil Bicyclic nucleoside Monomers, Oligomerization, and Unprecedented Nucleic Acid Recognition", Tetrahedron, 1998, Vol. 54, No. 14, p. 3607-3630	1 - 13